

Н.А. Мюкке, Т.Б. Сенцова, В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Клинико-вирусологическое обоснование патогенетической терапии герпетической инфекции типа 6 у детей

ПРИВЕДЕНЫ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА ТИПА 6. КРАТКО РАССМОТРЕНЫ КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЯВЛЕННЫЕ В ХОДЕ ПРОВЕДЁННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА ТИПА 6 (HHV-6), ВНЕЗАПНАЯ ЭКЗАНТЕМА, ЛИХОРАДКА БЕЗ ВИДИМОГО ОЧАГА ИНФЕКЦИИ, МОНОНУКЛЕОЗОПОДОБНЫЙ СИНДРОМ, МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Мюкке Наталья Александровна,
аспирант диагностического отделения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-23-11
Статья поступила 17.04.2006 г.,
принята к печати 26.07.2006 г.

Инфекция, вызванная вирусами герпеса человека типа 6 (HHV-6), — одна из актуальных проблем современной педиатрии. Активно проводимые зарубежные исследования свидетельствуют о широкой распространённости этой инфекции среди детей и значительной её роли в патогенезе тяжёлых клинических состояний. В нашей стране эпидемиология и клиническая картина HHV-6-инфекции изучены недостаточно [1, 2].

HHV-6 был выделен в 1986 г. у людей с лимфопролиферативными заболеваниями и изначально представлен как человеческий В-лимфотропный вирус. В дальнейшем его отнесли к семейству герпесвирусов. По своим генетическим и биологическим характеристикам HHV-6 наиболее сходен с цитомегаловирусом, в связи с чем его отнесли к β -герпесвирусам [3, 4]. Выделяют 2 подтипа HHV-6 — А (HHV-6A) и В (HHV-6B), различающиеся по нуклеотидной последовательности, антигенным свойствам, ростовыми характеристиками. Для иммунокомпетентных лиц патогенен HHV-6B. *In vitro* наиболее активную репликацию вируса наблюдают в Т-клетках, также он может размножаться в моноцитах, макрофагах, естественных киллерах, астроцитах, мегакариоцитах, эмбриональных глиальных клетках, а также В-лимфоцитах, инфицированных вирусом Эпштейна–Барр [5]. *In vivo* HHV-6 выделяют из многих органов и тканей (лимфатические узлы, эпителий канальцев почек, слюнные железы, мононуклеары периферической крови, а также клетки ЦНС). Доказано, что HHV-6 может сохраняться в латентном состоянии в моноцитах. Клеточный рецептор для HHV-6 — иммуномодуляторный протеин CD46. Цитопатические эффекты проявляются на 3–5 сут с момента инфицирования. Активная HHV-6 инфекция вызывает изменения продукции цитокинов. Кроме того, HHV-6A снижают экспрессию CD3, что может обуславливать иммуносупрессивные эффекты, наблюдающиеся при этой инфекции [6].

Источник HHV-инфекции — больные и вирусоносители. Чаще всего передача вируса осуществляется через слюну от матери или ближайшего окружения ребёнка. Вертикальную передачу вируса наблюдают довольно редко. При обследовании 107 беременных, только в 1% случаев ДНК HHV-6 была выявлена в пуповинной крови [7]. Тем не менее, данное исследование, наряду с другими сообщениями о выкидышах, водянке плода и фульминантных неонатальных

N.A. Muecke, T.B. Sentsova, V.K. Tatchenko

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

**Clinical and virologic
foundation for pathogenetic
therapy of human herpes virus
type 6 infection in children**

INFORMATION ABOUT AN INFECTION CAUSED BY HUMAN HERPES VIRUS TYPE 6, ITS' EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS AND CLINICAL VARIANTS, IS REVIEWED. CLINICAL CASES, DIAGNOSED AT A TIME OF STUDY, ARE BRIEFLY REVIEWED.

KEY WORDS: HUMAN HERPES VIRUS TYPE 6, EXANTHEMA SUBITUM (ROSEOLA INFANTUM), FEVER OF UNKNOWN ORIGIN, MONONUCLEOSIS-LIKE SYNDROME, MENINGOENCEPHALITIS, CHILDREN.

гепатитах, ассоциированных с HHV-6-инфекцией, свидетельствует о возможности внутриутробной передачи вируса. HHV-6 также выявляют в цервикальном секрете, однако инфицирование плода во время прохождения по родовым путям происходит редко. Вирус не удалось обнаружить в грудном молоке, поэтому грудное вскармливание представляется маловероятным путём передачи инфекции [7–9].

Первичная инфекция может быть как клинически манифестной, так и бессимптомной. Клиническая манифестация HHV-6-инфекции напрямую зависит от состояния иммунитета макроорганизма [10].

Наиболее частое проявление HHV-6-инфекции у иммунокомпетентных детей — внезапная экзантема (*exanthema subitum*, *roseola infantum*) и острая лихорадка без видимого очага инфекции. Классическое начало болезни — выраженная лихорадка (иногда до 40–41°C), сохраняющаяся 3–5 дней. Среди сопутствующих симптомов возможны беспокойство, конъюнктивит, отёчность век, афты ротовой полости и глотки, катаральный отит, симптомы со стороны верхних и нижних дыхательных путей, тошнота, диарея, выбухание родничков. На 4–5 сут, на фоне снижения лихорадки, на лице и теле появляется пятнистая или пятнисто-папулёзная сыпь, постепенно распространяющаяся на конечности. Иногда сыпь имеет везикулёзный характер. У детей, получающих антибиотики, появление сыпи зачастую расценивается как лекарственная аллергия. Также возможны лимфоаденопатия, мононуклеозоподобный синдром. В некоторых случаях течение внезапной экзантемы осложняют фебрильные судороги, менингит и менингоэнцефалит [11, 12].

Среди заболеваний, сопровождающихся лихорадкой и высыпаниями на коже, описаны случаи HHV-6-ассоциированного синдрома Джанотти–Крости. Так, при обследовании в бразильской клинике 10 детей с установленным диагнозом синдрома Джанотти–Крости у 6 из них (66%) была выявлена HHV-6 инфекция на основании обнаружения в крови специфических IgM антител, у 3 — инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, у 1 — вирусный гепатит С [13].

Вопрос о значимости HHV-6 инфекции как причинном факторе фебрильных судорог у детей обсуждается. Ряд исследований, проведённых в США и Японии, показал, что с HHV-6-инфекцией могут быть связаны 13–33% первых эпизодов фебрильных судорог. С другой стороны, в одном из последних исследований, проведённом в США в 2005 г., ни у одного из 130 детей с диагностированной первичной HHV-6-инфекцией фебрильных судорог не было [14].

Среди других клинических проявлений описаны случаи HHV-6-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома у детей и взрослых, в том числе с фатальным исходом [15]. Наиболее актуальна и перспективна проблема неврологической патологии, ассоциированной с HHV-6-инфекцией, — фебрильные и афебрильные судороги, энцефалиты, менингиты, поражение лицевого нерва, синдром Гийена–Барре; активно дискутируется роль данной инфекции в патогенезе рассеянного склероза [16].

По данным исследовательской группы из Висконсина, у 59% (36/61) больных рассеянным склерозом обнаружена активная HHV-6-инфекция, по сравнению с 2% (2/89) в группе здоровых лиц и пациентов с другими неврологическими заболеваниями [17].

Японские исследователи в 2002 г. описали случай развития синдрома Гийена–Барре у ребёнка через 20 дней после манифестации внезапной экзантемы [18]. Итальянские учёные в 1992 г. для определения частоты HHV-6-ин-

фекции у неврологических больных обследовали 28 человек с синдромом Гийена–Барре и 63 человека с другими неврологическими заболеваниями. Для выявления HHV-6-инфекции исследовали кровь и спинномозговую жидкость методом непрямой иммунофлюоресценции. Также были обследованы 150 здоровых доноров. У больных с синдромом Гийена–Барре выявлены значительно более высокие титры антител к HHV-6 по сравнению с другими неврологическими больными и здоровыми донорами [19]. HHV-6 может поражать различные клетки нервных тканей — глиальные, астроциты, нейробласты, олигодендроциты [20]. ДНК вируса выявляют в ликворе у пациентов с текущей или перенесённой HHV-6-инфекцией. Прямым доказательством действия вируса на клетки ЦНС служат случаи обнаружения антигена HHV-6 иммуногистологическим методом в астроцитах, олигодендроцитах и нейронах у иммунодефицитных больных с фульминантным энцефалитом [21].

Пациенты с клеточным иммунодефицитом наиболее подвержены реактивации или инфицированию вирусами герпетической группы, и, в частности, HHV-6. Описан ряд различных синдромов (виремия, сыпь, энцефалит, пневмонит), ассоциированных с HHV-6, у детей, перенёсших трансплантацию красного костного мозга [22].

Распространённые тест-системы ПЦР позволяют выявить HHV-6 инфекцию в острых случаях, в том числе при реактивации у больных с иммунодефицитом. В хронических случаях диагностика не всегда адекватна, особенно при персистирующих инфекциях ЦНС, так как HHV-6, особенно подтип А, может длительно сохраняться в активном состоянии в тканях головного мозга и при этом отсутствовать в сыворотке крови. Помимо крови, материалом для ПЦР могут быть ликвор, слюна, носоглоточные смывы.

Антитела к HHV-6 класса IgG свидетельствуют о перенесённой ранее инфекции, тем не менее, их титр, в 4 раза превышающий верхнюю границу нормы, указывает на активную инфекцию. При титре 1:320 и выше инфекцию можно считать активной.

При многих вирусных инфекциях выявление антител класса IgM свидетельствует об остром процессе. В случае HHV-6-инфекции IgM антитела выявляют только в течении нескольких недель после первичного инфицирования, при хроническом течении они отсутствуют. Таким образом, отсутствие IgM антител не позволяет исключить активной хронической HHV-6-инфекции [23].

HHV-6 распространён в мире повсеместно. В таких странах как США и Япония распространённость серопозитивности к 13 мес жизни составляет 64–83% и достигает 95% у более старших детей. Распространённость серопозитивности не зависит от расовых, половых, социальных факторов. Чаще всего инфицирование происходит в раннем возрасте. Большинство новорождённых получают пассивный иммунитет к HHV-6 от матери, инфицирование происходит по мере падения титров материнских антител. При обследовании 2427 детей, у 10% из них выявили ДНК HHV-6 в возрасте до 1 мес, и у 66% — в 12 мес [24].

Нами было проведено исследование, цель которого заключалась в изучении распространённости серопозитивности среди детей различных возрастных групп, а также в определении доли HHV-6-инфекции в структуре острых лихорадочных состояний у детей раннего возраста.

Для оценки распространённости HHV-6 инфекции были исследованы сыворотки крови 40 детей в возрасте до 3 лет. Для диагностики применяли тест-систему HHV-6 IgG EIA BIOTRIN, минимальный позитивный титр — более 1:1 ЕД.

Для выявления доли HHV-6 инфекции в структуре острых лихорадочных состояний обследованы 50 детей 6–36 мес. Исследования проводили на базе ДКБ № 7, диагностического отделения ГУ НЦЗД РАМН. Основными критериями включения в исследование были наличие лихорадки выше 39°C не менее 2 дней (2–6 дней) и отсутствие видимых очагов бактериальной инфекции. У части детей наблюдались фебрильные судороги (15 детей), экзантема (8 детей), острый тонзиллит (8 детей), катаральный синдром (9 детей), афтозный стоматит (2 ребёнка), острый катаральный средний отит (2 ребёнка) в различных сочетаниях.

Носоглоточные смывы исследуемой группы детей были исследованы методом ПЦР на наличие генома HHV-6 с использованием праймеров «ДНК-технологии» (Россия), а также методом ИФА для выявления вирусов респираторной группы.

Помимо указанной группы, были обследованы дети (в том числе более старшего возраста) с неврологической и кожной патологией. Методом ПЦР у них исследовали сыворотку крови, носоглоточные смывы или ликвор.

Установлено, что в возрасте 6–12 мес HHV-6 инфицированы 16,6% детей, в 1–2 года — 47%, в 3 года — 100%. Таким образом, в нашем исследовании частота инфицирования в 1 и 2 года была ниже по сравнению с приведёнными выше литературными данными.

Активная HHV-6-инфекция была диагностирована у 3 детей (6,1%) исследуемой группы. У одного ребёнка 17 мес развилась внезапная экзантема (4-дневная высокая лихорадка, умеренная затылочная и шейная лимфаденопатия, пятнисто-папулёзные высыпания на 5-е сутки болез-

ни). У другого ребёнка 24 мес наблюдали длительную (6 дней) высокую лихорадку, острый тонзиллит с налётами, в этом случае была выявлена ассоциация с аденовирусной инфекцией. Третий ребёнок 22 мес с органическим поражением ЦНС и симптоматической эпилепсией был госпитализирован по поводу ОРВИ и развития судорожного синдрома. В остальных случаях диагностировали респираторные инфекции, преимущественно аденовирусной и смешанной вирусной этиологии.

Из 50 обследованных детей у 15 возникли фебрильные судороги, однако ни у одного из них активная HHV-6-инфекция не выявлена. Единственный ребёнок с судорогами и HHV-6-инфекцией страдал симптоматической эпилепсией с 6 мес.

Как указывалось выше, мы также обследовали детей с другой разнообразной симптоматикой. Был зарегистрирован случай мононуклеозоподобного синдрома у ребёнка 5 лет, госпитализированного по поводу высокой лихорадки. При осмотре выявлены острый тонзиллит, выраженное увеличение шейных и подчелюстных лимфатических узлов и явления менингизма. ДНК HHV-6 была выделена из ликвора и носоглоточных смывов методом ПЦР; также диагностирована аденовирусная инфекция методом ИФА. В общем анализе крови обнаружен высокий лейкоцитоз ($20,6 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом влево, в связи с чем ребёнок получал антибактериальную терапию. Бактериологические исследования крови, ликвора и носоглоточных смывов были отрицательными. Лихорадочный период продолжался 6 дней.

В нашей стране в 2002–2004 г. проводили исследование, показавшее, что у 11 из 169 больных инфекцион-



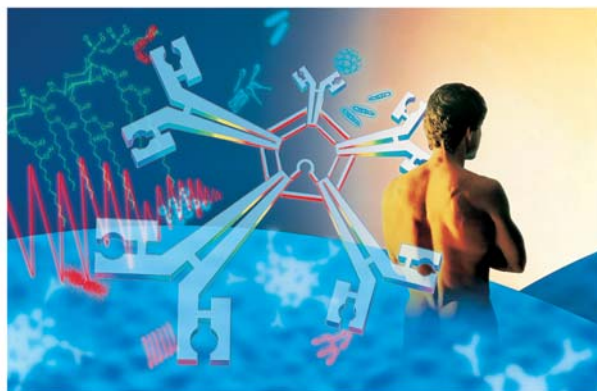
ИММУНОГЛОБУЛИНЫ ФИРМЫ «БИОТЕСТ ФАРМА ГмбХ», Германия

За дополнительной информацией обращайтесь:

Представительство
«Биотест Фарма ГмбХ»
в России

117997 Москва,
ул. Вавилова,
д. 69, офис 411.
Тел.: (495) 938 23 41
938 23 43

Немецкое качество - залог гарантированной вирусобезопасности и высокой эффективности.



ПЕНТАГЛОБИН

Первый и единственный поликлональный и поливалентный иммуноглобулин человека для внутривенного введения, обогащенный IgM

Ещё один шанс выживания при сепсисе и септическом шоке

ИНТРАГЛОБИН

Стандартный поливалентный IgG-препарат в виде готового 5% раствора для внутривенного введения

Единственный стандартный иммуноглобулин с пятью степенями вирусиактивации

ЦИТОТЕКТ

Первый и единственный внутривенно переносимый анти-ЦМВ-гипериммуноглобулин (содержание антител к вирусу цитомегалии минимум 50 ME)

Единственная возможность терапии и профилактики цитомегаловирусной инфекции у беременных женщин, новорожденных и детей раннего возраста

НЕОГЕПАТЕКТ

Первый внутривенно переносимый иммуноглобулин человека против гепатита В для внутривенного введения (содержание антител к гепатиту В минимум 50 ME) в виде готового 10% раствора

Стратегия немедленной защиты от гепатита В

Препараты зарегистрированы в МЗ РФ

ным мононуклеозом в возрасте 1–14 лет заболевание было вызвано HHV-6. Диагноз подтверждали обнаружением антител HHV-6 класса IgG в титре, превышающим диагностический, у 90% больных также выявлены антитела класса IgM [25].

HHV-6-ассоциированные энцефалиты и менингоэнцефалиты могут развиваться не только как осложнение различных форм первичной HHV-6-инфекции (например, внезапной экзантемы), но и как её самостоятельное проявление. Японские исследователи описали случай HHV-6-ассоциированного менингоэнцефалита, развившийся через несколько дней после перенесённой внезапной экзантемы. Чаще данную форму HHV-инфекции наблюдают среди больных с иммунодефицитом [26].

В ходе нашего исследования было зарегистрировано 3 случая менингоэнцефалита, ассоциированного с HHV-6. В первом случае у ребёнка 9 лет на фоне генерализованной формы острой кишечной инфекции развился острый менингоэнцефалит, при этом пациент впал в кому, развились гипертермия и генерализованные тонико-клонические судороги. HHV-6 был выделен методом ПЦР из ликвора. Проведённое расширенное диагностическое исследование не выявило других вирусных и бактериальных возбудителей. В состоянии комы I–II степени, сопровождавшейся генерализованными тонико-клоническими судорогами, пациент находился 4 сут. Проводили ИВЛ, массивную медикаментозную терапию (вазопрессорные и кардиотонические препараты, антибактериальная терапия, иммуноглобулин). С учётом выделения вируса герпетической группы к терапии были добавлены иммуноглобулин против цитомегаловируса и ацикловир. На вторые сутки от начала специфической противовирусной терапии судороги прекратились, к концу вторых суток ребёнок пришёл в сознание. В дальнейшем состояние пациента прогрессивно улучшалось.

Другой случай менингоэнцефалита был выявлен у ребёнка 22 мес с органическим поражением ЦНС и симптоматической эпилепсией, который был госпитализирован по поводу ОРЗ и развития судорожного синдрома. На фоне проводимой симптоматической терапии судороги сохранялись и далее последовало развитие вирусного энцефалита с подъёмом температуры тела до 40°C и появлением сложно-парциальных пароксизмов с исходом в левосторонний гемипарез с последующим постепенным восстановлением. В данном случае HHV-6 был выделен из сыворотки крови двукратно с интервалом в 10 дней.

В третьем случае у ребёнка 23 мес, на фоне полного здоровья возник выраженный интенционный тремор, сопровождавшийся утратой способности сидеть и ходить в течение 2 нед. Температура тела на протяжении всего периода болезни оставалась в пределах нормы. Заболеванию не предшествовали вирусные инфекции и вакцинация. В данном случае можно думать о вирусном энцефалите мозжечковой локализации. HHV-6 был выделен из сы-

воротки крови. Была проведена терапия ацикловиром, а также иммуноглобулином человеческого нормальным («Октагамом») в курсовой дозе 2 мг/кг. При контрольном исследовании сыворотки крови через 10 дней методом ПЦР HHV-6 отсутствовал.

Среди обследованных нами детей из более старшей возрастной группы было выявлено 2 случая мультиформной эритемы у детей 3 и 8 лет; HHV-6 был выделен из сыворотки крови методом ПЦР. Ребёнок 8 лет был пролечен иммуноглобулином против цитомегаловируса и ацикловиром; на фоне лечения прослеживалась выраженная положительная динамика.

В связи с тем, что по генетическим и биологическим характеристикам HHV-6 имеет наибольшее сходство с цитомегаловирусом, за рубежом применяют препараты, эффективные в отношении цитомегаловируса. Чаще всего используют ганцикловир и фоскарнет натрий, особенно при HHV-6-ассоциированных энцефалитах и энцефаломиелитах. Ацикловир считают малоэффективным, хотя он также может оказывать положительный эффект при применении в высоких дозах [27–29].

Для лечения детей с тяжёлыми проявлениями HHV-инфекции мы применяли ацикловир и иммуноглобулин против цитомегаловируса (Цитотект).

Ребёнку 9 лет с HHV-6-ассоциированным менингоэнцефалитом был назначен иммуноглобулин против цитомегаловируса внутривенно в дозе 50 ЕД/кг и ацикловир в дозе 30 мг/кг в сут 10 дней. Хотя дозу иммуноглобулина против цитомегаловируса нельзя было считать терапевтической, был достигнут выраженный положительный эффект. Ребёнку 2 лет с предполагаемым энцефалитом мозжечковой локализации был назначен ацикловир в дозе 30 мг/кг в сут 10 дней и иммуноглобулин человеческого нормальный (Октагам). При повторном анализе через 10 дней ДНК HHV-6 в сыворотке крови выявлена не была. Ребёнок 8 лет с мультиформной эритемой получал в качестве противовирусной терапии иммуноглобулин против цитомегаловируса в течение 2 дней в дозе 1500 ЕД/сут внутривенно и ацикловир в течение 10 дней в дозе 30 мг/кг в сут внутривенно; в данном случае нельзя говорить об изолированной эффективности какого-либо из этих препаратов.

Выводы

1. Инфицирование HHV-6 в Москве происходит преимущественно в возрасте 2–3 лет, поэтому практически все дети старше 3 лет становятся серопозитивными.
2. HHV-6 у детей с высокой лихорадкой без явных очагов бактериальной инфекции выявлен методом ПЦР в 6,1% случаев.
3. HHV-6-инфекция у детей может проявляться энцефалитом «неясного» генеза, мононуклеозоподобным синдромом, мультиформной эритемой. Лечение ацикловиром и иммуноглобулином против цитомегаловируса оказывает положительный эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Степина В.Н. и др. Вирус герпеса 6 типа и его распространённость в России // Вопросы вирусологии. — 1993. — Т. 38, № 2. — С. 66–69.
2. Исаков В.А., Ермоленко Д.А. Эпидемиологические аспекты герпетической инфекции 6 типа // Микробиол., эпидемиол., иммунол. — 1995. — Т. 4. — С. 111–114.
3. Josephs S.F., Salahuddin S.Z., Ablashi D.V. et al. Genomic analysis of the human B-lymphotropic virus (HBLV) // Science. — 1986. — V. 234. — P. 601–603.
4. Mori Y., Yagi H., Shimamoto T. et al. Analysis of human herpesvirus 6 U3 gene, which is a positional homolog of human cytomegalovirus UL 24 gene // Virology. — 1998. — V. 249. — P. 129–139.
5. Takahashi K., Sonoda S., Higashi K. et al. Predominant CD4 T-lymphocyte tropism of human herpesvirus 6-related virus // J. Virol. — 1989. — V. 63. — P. 3161–3163.
6. Braun D.K., Dominguez G., Pellett P.E. Human herpesvirus 6 // Clin. Microbiol. Rev. — 1997. — V. 10. — P. 521–567.

7. Ranger S., Patillaud S., Denis F. et al. Seroepidemiology of human herpesvirus-6 in pregnant women from different parts of the world // *J. Med. Virol.* — 1991. — V. 34. — P. 194–198.
8. Frequent isolation of HHV-6 from saliva and high seroprevalence of the virus in the population // *Lancet.* — 1990. — V. 335. — P. 1047–1050.
9. Dunne W.M.Jr., Jevon M. Examination of human breast milk for evidence of human herpesvirus 6 by polymerase chain reaction // *J. Infect. Dis.* — 1993. — V. 168. — P. 250 p.
10. Human herpesvirus 6 (HHV-6) variant B accounts for the majority of symptomatic primary HHV-6 infections in a population of U.S. infants // *J. Clin. Microbiol.* — 1993. — V. 31. — P. 416–418.
11. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K. et al. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum // *Lancet.* — 1988. — V. 1. — P. 1065–1067.
12. Hall C.B., Long C.E., Schnabel K.C. et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — V. 331. — P. 432–438.
13. Lima D.A., Daniela M. Gianotti-Crosti syndrome: clinical, laboratorial features, and serologic profiles of 10 cases from Belem, State of Para, Brazil // *An. Bras. Dermatol.* — 2004. — V. 79.
14. Zerr D.M., Meier A.S., Selke S.S. A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 352, № 8. — P. 753–755.
15. Portolani M., Cermelli C. Primary infection by HHV-6 variant B associated with a fatal case of hemophagocytic syndrome // *New Microbiol.* — 1997. — V. 20, № 1. — P. 7–11.
16. Wilborn F., Schmidt C.A., Brinkmann V. et al. A potential role for human herpesvirus type 6 in nervous system disease // *J. Neuroimmunol.* — 1994. — V. 49. — P. 213–214.
17. Knox K.K., Brewer J.H., Henry J.M. et al. Human Herpesvirus Six and Multiple Sclerosis // *Clinical Infectious Diseases.* — 2000.
18. Yoshikawa T., Suzuki K., Ohashi M., Suga S. Guillain-Barre syndrome after exanthem subitum // *Pediatr Infect Dis J.* — 2002. — V. 21, № 6. — P. 569–570.
19. Merelli E., Sola P., Faglioni P. Newest human herpesvirus (HHV-6) in the Guillain-Barre syndrome and other neurological diseases // *Acta Neurol. Scand.* — 1992. — V. 85, № 5. — P. 334–336.
20. Albright A.V., Lavi E., Black J.B. et al. The effect of human herpesvirus-6 (HHV-6) on cultured human neural cells: oligodendrocytes and microglia // *J. Neurovirol.* — 1998. — V. 4. — P. 486–494.
21. Goldstein M.A., Harden C.L. Managing epilepsy and co-existing disorders. — Boston: Butterworth-Heinemann, 2002. — P. 83–133.
22. Lusso P., Gallo R.C. HHV-6 and CMV pneumonitis in immunocompromised patients // *Lancet.* — 1994. — V. 343. — P. 1647–1648.
23. Soldan S.S., Berti R., Salem N. et al. Association of human herpesvirus-6 (HHV-6) with multiple sclerosis: Increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA // *Nature Med.* — 1997. — V. 3, № 6. — P. 390–396.
24. Pruksananonda P., Hall C.B., Insel R.A. et al. Primary human herpesvirus 6 infection in young children // *N. Engl. J. Med.* — 1992. — V. 326. — P. 1445–1450.
25. Черноусов А.Д., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н. и др. Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусами герпеса 4, 5 и 6 типов // *Детские инфекции.* — 2005. — № 3.
26. Yoshikawa T., Suga S. Human herpesvirus-6 DNA in cerebrospinal fluid of a child with exanthema subitum and meningoencephalitis // *Pediatrics.* — 1992. — V. 89. — P. 888–890.
27. Denes E., Magy L., Pradeau K. Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalomyelitis in immunocompetent patient // *Emer. Inf. Dis.* — 2004. — V. 33, № 12. — P. 942–944.
28. Russler S.K., Tapper M.A., Carrigan D.R. Susceptibility of human herpesvirus 6 to acyclovir and ganciclovir // *Lancet.* — 1989. — V. 2. — P. 382.
29. Mookerjee B.P., Vogelsang G. Human herpes virus 6 encephalitis after bone marrow transplantation: successful treatment with ganciclovir // *Bone Marrow Transpl.* — 1997. — V. 20. — P. 905–906.

Обзор зарубежной прессы

ВЛИЯНИЕ ЧРЕЗМЕРНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ СОЕВЫХ ПРОДУКТОВ НА СОСТОЯНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Учёные из Национального экологического института и Университета Сиракузы (Греция) исследовали влияние различных доз генистеина — основного компонента сои — на развитие яичников у мышей. Генистеин — фитоэстроген, близкий по строению к женским половым гормонам (эстрогенам), содержится в соевых продуктах и пищевых добавках, а также молочных смесях для детей первого года жизни. У мышат, вскармливаемых смесями на основе сои (в дозе 6 мг/кг), с наступлением половозрелости в 65% случаев выявляли снижение фертильности из-за аномалий развития яичников. Мыши, получавшие после рождения более высокие дозы генистеина, были бесплодны. Безусловно, результаты этих экспериментов нельзя напрямую экстраполировать на человека, однако судя по некоторым данным, генистеин может аналогичным образом влиять на фертильность женщин, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области.

Lukanopulus A., Biology of reproduction, 2006, № 3.

КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНА МІС 1 В КРОВИ И РИСК САМОПРОИЗВОЛЬНОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Сотрудники Университета в Сиднее (Австралия) изучили 100 случаев самопроизвольного прерывания беременности у здоровых женщин. При биохимическом анализе крови у них выявлена высокая концентрация цитокина МІС 1, значительно отличающаяся от таковой у женщин с благополучной беременностью. Цитокин МІС 1 образуется в плаценте и вместе с другими веществами регулирует иммунную реактивность беременной против тканей плода. Вероятно, высокая концентрация МІС 1 способствует отторжению плода уже на ранних сроках беременности. Не исключено, что в дальнейшем удастся не только оценивать риск выкидыша по концентрации МІС 1 в крови, но и разработать специфические препараты для профилактики прерывания беременности, вызванного высокой концентрацией этого цитокина.

Monacsh L. et al. The Lancet, 2006, № 4, 123 p.