

В. В. ЦАРИК<sup>1</sup>, З. О. ДУБОВЕНКО<sup>2</sup>, А. К. НОВОСКОЛЬЦЕВ<sup>1</sup>

## РОЛЬ ГЕРПЕСВІРУСІВ 6-ГО ТА 7-ГО ТИПІВ У РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ (огляд літератури і описання клінічних випадків)

<sup>1</sup>Кафедра клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики (зав. – проф. А. І. Курченко); <sup>2</sup>Кафедра внутрішньої медицини 3 (зав. – проф. О. Б. Яременко) Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця <tsarykv@gmail.com>

*Нині актуальним і невирішеним залишається питання етіології та патогенезу синдрому хронічної втоми (СХВ) з імунною дисфункцією. Багато лікарів розглядають дану проблему лише з точки зору нервово-психічних порушень, що потребують лише психокорекції і немедикаментозного лікування. Однак синдромокомплекс СХВ включає не лише нервово-психічні порушення, але і синдром фіброміалгії, лихоманку неясного генезу, лімфаденопатію, неспецифічну поліартралгію. Суперечливою є також доцільність лікування герпесвірусів 6-го та 7-го типів. Деякі автори розглядають необхідність противірусної терапії лише при реактивації герпесвірусної інфекції, трансплантації органів і тканин. Проте часто HHV-7 та HHV-6 віремія залишається стійкою до ганцикловіру, на відміну від CMV та EBV, віремію яких успішно контролюють.*

**Ключові слова:** синдром хронічної втоми; герпесвіруси; розеоловіруси; інтеграція; реактивація.

**Вступ.** Людські герпесвіруси 6А, 6В і 7 (HHV-6А, HHV-6В, HHV-7) відіграють важливу роль у розвитку синдрому хронічної втоми (СХВ). Нині актуальним і невирішеним залишається питання етіології та патогенезу СХВ. Суперечливим також є лікування герпесвірусної інфекції й асоційованих захворювань. Герпесвірус 6-го типу (HHV-6), як і герпесвірус 7-го типу (HHV-7), залишається стійким до даного лікування. Наводимо основні аспекти перебігу латентної герпесвірусної інфекції, механізми реактивації та опис клінічних випадків симптоматичних варіантів перебігу.

### Синдром хронічної втоми

Синдром хронічної втоми (СХВ, міалгічний енцефаломієліт) – захворювання (синдромокомплекс), що характеризується появою патологічної втоми, яка триває понад 6 міс та супроводжується неспецифічними симптомами [22, 39, 41]. Рівень активності при цьому знижується до 50 % і нижче. Дана патологія належить до гетерогенних, оскільки при СХВ в організмі порушується функціонування імунної, нейроендокринної систем та опорно-рухового апарату. Симптомокомплекс включає синдром фіброміалгії, неспецифічну поліартралгію, периферичну лімфаденопатію, субфебрильну лихоманку та сукупність клініко-лабораторних показників, які можуть включати лімфоцитоз, моноцитоз, зміну показників імунограми – підвищення імунорегуляторного індексу, збільшення кількості натуральних кілерів, підвищення рівня прозапальних цитокінів. Ця сукупність лабораторних змін має назву так званого цитокінового шторму. Особливе значення у розвитку СХВ належить дії психогенних факторів.

Протягом останніх десятиліть людські герпесвіруси 6А, 6В і 7 (HHV-6А, HHV-6В, HHV-7) розглядають як можливі пускові тригери розвитку СХВ [2, 7, 11, 28]. Вони належать до родини Розеоловірусів, підсімейства Betaherpesvirinae [1, 18]. Також вивчають роль цитомегаловірусу (CMV) [2, 11, 28], вірусу Епштейна – Барра (EBV) [29, 30], парвовірусу В19 (В19) [17, 34] як етіологічних чинників СХВ. Основна гіпотеза патогенезу передбачає, що стійкі вірусні інфекції можуть викликати хронічну активацію імунної системи і призводити до аномальної регуля-

ції продукування цитокінів. Проте роль вірусних інфекцій як прямого етіологічного чинника не вивчена.

*Розеоловіруси* – одні з найбільш поширених вірусів у популяції людини, первинне інфікування якими відбувається в ранньому дитинстві. Вони уражують Т-лімфоцити, моноцити/макрофаги, ендотеліальні, епітеліальні клітини, клітини нервової системи, слинних залоз та нирок [4, 48]. Як і будь-які герпесвіруси, вони протягом життя персистують в організмі та можуть викликати вірусну реактивацію з розвитком клінічних проявів, хоча, як правило, перебігають безсимптомно. Різноманітність клінічних проявів, значне поширення інфекції, їх хронізація зумовлюють труднощі встановлення точної патогенетичної ролі цих вірусів.

**Епідеміологія** Розеоловіруси HHV-6A, HHV-6B і HHV-7 виявлено в усій людській популяції світу [9, 14, 51], до 90 % дорослого населення є носіями даних вірусів. HHV-6, як правило, інфікуються у період з 6-го місяця до 2 років, коли материнські антитіла зникають [44, 50]. Інфікування HHV-6B викликає характерну exanthema subitum, або дитячу екзантему, переважно у дітей в період до 2 років [9, 15, 47]. Вчені вважають, що в більшості країн первинне інфікування відбувається, в першу чергу HHV-6B, яке в багатьох випадках асоційоване з клінічними проявами. Разом з тим HHV-6A може перебігати безсимптомно. Первинне інфікування HHV-7, як правило, відбувається після HHV-6. Слина хворої людини – основне джерело інфікування. Переливання крові та вигодовування молоком не є фактором ризику передачі HHV-6 і HHV-7 [14, 26], проте наявність HHV-7 в грудному молоці може мати потенційний шлях передачі [19].

**Спорідненість розеоловірусів з Т-клітинами** Механізми проникнення і злиття герпесвірусів з клітинами є важливими факторами, що визначають клітинний тропізм і латентні резервуари в клітинах господаря. Кожен розеоловірус має рецептор для проникнення: CD46 для HHV-6A [21], CD134 для HHV-6B [22] і CD4 для HHV-7 [23]. Рецептори можуть бути мішенню для нейтралізації антивірусними препаратами [24] і їх можна використовувати для створення рецептортрансгенних тваринних моделей розеоловірусних інфекцій [25]. Основними компонентами для зв'язування HHV-6A і HHV-6B з клітинними рецепторами є глікопротеїди gB, Gh, Gl, gQ1, gQ2 комплекси [26–28]. gQ2 і Gm мають важливе значення для репродукування вірусу HHV-6A [28, 29].

Людські розеоловіруси виявлено на основі їх літичної реплікативної активності в культурі мононуклеарних плазматичних клітин. Деякі штами адаптували до розмноження в певних лініях Т-клітин і зазвичай їх використовують для лабораторних досліджень. Інші типи клітин, такі як моноцити, дендритні клітини, астроцити і гліальні клітини, є також мішенями для інфекції. HHV-6A та HHV-6B можуть зв'язуватися з акросомою сперматозоїда, забезпечуючи можливий маршрут до зародкової інтеграції [19]. Здатність HHV-6A і HHV-6B інфікувати нюхово-оболонкові гліальні клітини, наявні в носовій порожнині, може забезпечити шлях до ЦНС [20].

**Інтеграція вірусного генома в клітини господаря** Один з найбільш унікальних і біологічно інтригуючих аспектів HHV-6A і HHV-6B є їх інтеграція в клітинах людських ембріонів (~ 1%), що може призвести до спадкової передачі [14]. Всі три типи людських розеоловірусів містять теломерні послідовності, які є місцем інтеграції HHV-6A і HHV-6B у пацієнтів з хромосомно-інтегрованим HHV-6 [36, 37]. Теломерна інтеграція відбувається в інфікованих культивованих Jjhan- і HEK-293 клітинах. Можливість інтеграції в культурі клітин зумовила появу гіпотези, що хромосомна інтеграція є нормальним етапом латентного періоду HHV-6.

Ген U94 ВГЧ-6A і HHV-6B є гомологом гена парвовіруса Rep, інтегрується з одно- та дволанцюговими ДНК. Цитомегаловіруси щурів [38] та кажанів [39]

кодують гомологи U94, і це вказує на те, що ген здатний до дивергенції розеоовірусів і цитомегаловірусів. HHV-6 U94 зв'язує ssDNA [40] і його ектопічна експресія пригнічує реплікацію бетагерпесвірусу [41], погіршуючи лімфатичний ангиогенез ендотеліальних клітин [42]. З огляду на його гомологію з інтеграцією парвовірусу, U94 гіпотетично спричинює інтеграцію HHV-6A та HHV-6B за допомогою екзонуклеазної нитки вторгнення [14]. Транскрипти сiHHV-6 не були виявлені в клітинах, але сплайсингові транскрипти U90 спостерігали в В-клітинах, що несуть інтегрований HHV-6 [43]. Геномний аналіз вірусної і клітинної експресії генів показав важливість інтеграції сiHHV-6 в системах клітинних культур.

**Реактивація вірусу** Неконтрольована, або аберрантна, первинна інфекція та реактивація HHV-6 пов'язані з неврологічними синдромами і реакціями відторгнення трансплантата. Мало відомостей про молекулярні основи реактивації. Мітогенна стимуляція мононуклеарних клітин призводить до реактивації та інфікування Т-клітинних ліній. Літичну реплікацію також можна стимулювати апоптозом [44]. Якщо інтеграція є механізмом латентності, то функціональний геном вірусу повинен бути вирізаний з теломери, щоб знову активувати повний літичний цикл. Santoro F. та співавт. [43] зазначають, що теломери, прикріплені до інтегрованих HHV-6 геномів, часто вкорочені і пов'язані з виявленням кругових вірусних геномів. Як вважають, такі короткі нестабільні теломери полегшують видалення вірусних геномів за допомогою теломер-петель в межах вірусного генома. Цікаво, що *Chlamydia trachomatis* спричинює реактивацію сiHHV-6 і перехідне укорочення кінцевих теломер [45], проте сигнальні шляхи та механізм видалення потрібно визначити.

**Патогенез** HHV-6 може інфікувати багато клітин організму людини, проте основною мішенню їх розмноження є активовані CD4+ Т-лімфоцити *in vitro* [49, 52]. Тропізм до певної клітини зумовлений тим, що у вірусів є структурні компоненти, які діють як вірусні рецептори. Так, HHV-6A використовує CD46, HHV-6B – CD134, а HHV-7 – CD4 [12, 32, 43, 48]. HHV-6 інфікує тканину ЦНС, мигдалики, слинні залози, нирки, печінку, лімфатичні вузли, ендотеліальні клітини, моноцити/макрофаги. HHV-7 був виявлений в лімфоїдній тканині, слинних залозах, мигдаликах, печінці, нирках, легенях, на шкірі [4]. Моноцити/макрофаги, CD4+ Т-лімфоцити вважають місцями латентної інфекції HHV-6 та HHV-7 [12, 21, 52]. Цікавим є той факт, що деякі вірусні білки, які кодуються в HHV-6 чи HHV-7, мають імуномодулюючі функції. Віруси здатні регулювати запальну відповідь та специфічну імунну відповідь за допомогою:

- синтезу прозапальних клітин та цитокінів;
- зниження експресії HLA I класу;
- вироблення аналогічних хемокінів і рецепторів до хемокінів.

Ці особливості дають можливість ухилитися від вірусспецифічної імунної відповіді, що спричинює персистування інфекції в організмі [4]. Імуномодуляція Розеоовірусів може посилити патологічні ефекти інших вірусів. Вчені припускають, що HHV-6 відіграє роль ко-активатора вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), а також в активації CMV та EBV [14, 16, 31, 32].

**Синдром хронічної втоми та герпесвіруси** СХВ є хворобливим станом, що характеризується вираженим розумовим та фізичним виснаженням і не зникає після відпочинку. Хронічна втома, що триває понад 3 міс, значно знижує якість життя (QOL – quality of life), і це є значною соціально-економічною проблемою [23]. У багатьох дослідженнях було підтверджено, що довготривала втома підвищує ризик серцево-судинних захворювань, психічних розладів, таких як депресія і професійна раптова смерть [5, 24, 36]. HHV-6A та HHV-6B прямо або опосередковано асоційовані з неврологічними

розладами внаслідок реактивації вірусу в імунокомпетентних осіб [3, 53]. Обидва штами HHV-6 можуть бути тригерами активного або прихованого запального процесу в головному мозку. Зокрема, HHV-6А уражує астроцити й олігодендроцити. HHV-6А збільшує продукування цитокінів в астроцитах за допомогою зв'язування з цитозольним рецептором TLR9. Ці дані свідчать про важливе значення герпесвірусів у розвитку нейрозапалення [37].

За даними ряду досліджень, інфікування HHV-6А/HHV-6В відіграє роль у розвитку ідіопатичної втоми, характерної для СХВ [25, 35, 51]. Наведені результати визначають необхідність подальшого вивчення ролі герпесвірусів різних типів в етіології і патогенезі патологічної втоми.

#### **Діагностика синдрому хронічної втоми**

Діагноз СХВ встановлюють відповідно до критеріїв Oxford criteria, Canadian criteria або Centre for Disease Control and Prevention criteria (CDC-1994). Критерії останнього використовують найчастіше. Відповідно до них, СХВ діагностують у разі персистуючої або інтермітуючої втоми не менше 6 міс, виключення інших причинних факторів втоми (шизофренія, депресія, анорексія тощо) та наявності мінімум чотирьох мінорних симптомів (порушення пам'яті та концентрації, міалгія, болючість пахвових або шийних лімфатичних вузлів, поліартралгія, головний біль, неефективний сон і відчуття дискомфорту після навантаження). Canadian criteria включають також симптоми вегетативної, нейроендокринної та імунної дисфункції [8, 13, 20, 49].

Специфічних лабораторних або інструментальних діагностичних ознак СХВ нині не виявлено, проте D. V. Ablashi та співавт. [2] зазначають, що підвищення рівня IgM до HHV-6 корелює із СХВ і може бути імовірним біомаркером даного захворювання. Разом з тим в інших дослідженнях не виявлено серологічного підтвердження ролі HHV-6 в розвитку СХВ. За даними інших авторів, визначені в слині HHV-6 та HHV-7 можуть бути чутливими біомаркерами фізіологічної втоми, проте вони неспецифічні для патологічної втоми [42].

#### **Лікування синдрому хронічної втоми**

Основним у лікуванні СХВ є поліпшення клінічного стану та якості життя, запобігання прогресуванню симптомів і емоційних розладів, депресії та виникненню суїцидальних намірів [6, 20, 45]. Нині не існує специфічної терапії СХВ. З методів нефармакологічного впливу, що мають доказову базу щодо ефективності лікування СХВ, можна виділити: когнітивно-поведінкову терапію, дозовані фізичні навантаження, лікувальну фізкультуру (ЛФК) [8, 13, 27, 45]. Кохранівський огляд 2008 р. показав, що 40 % пацієнтів відмічали зниження вираженості втоми після когнітивно-поведінкової терапії. У дослідженні L. Lagun та спіавт. [27] показано, що ЛФК знижує прояви втоми, покращує якість сну і загальний стан хворих. Дослідження 2017 р. вказують, що йога та збалансоване харчування зменшують клінічні прояви СХВ і покращують загальний стан хворих [10, 38].

З метою фармакологічного лікування СХВ було досліджено роль таких препаратів: галантамін, гідрокортизон, ритуксимаб, внутрішньовенне введення імуноглобуліну, ацетил-л-карнітин, валганцикловір. Проте жоден з них не був ефективним при лікуванні СХВ [8, 21, 45].

Більш сучасним фармакологічним напрямом лікування тяжких форм СХВ є застосування rintatolimod (ампліген). Rintatolimod – синтетичний дволанцюговий РНК (Poly I: Poly C12U) полімер, який активує через TLR3 індукування протівірусного адаптивного імунітету. Подвійні сліпі, плацебо-контролюючі, рандомізовані клінічні дослідження також показали ефективність застосування агоністів TLR-3 (rintatolimod) у хворих з тяжким перебігом СХВ [46]. Це єдиний препарат, що пройшов II та III фази клінічних досліджень з підтвердженою ефективністю при внутрішньовенному застосуванні 2 рази на тиждень протягом 40 тиж у пацієнтів.

ентів з тяжкою СХВ. Крім того, препарат має вищий профіль безпеки порівняно з іншими агоністами дволанцюгової РНК [33].

Суперечливою є також доцільність лікування герпесвірусів 6-го та 7-го типів. Деякі автори розглядають необхідність протівірусної терапії лише при реактивації герпесвірусної інфекції, трансплантації органів і тканин. Описано успішне лікування 3 хворих з ВГЧ-6 енцефаліту/ мієліту після трансплантації пуповинної крові. Використання ганцикловіру (10 мг/кг на добу) значно знижувало рівень HHV-6 вірусного навантаження в цереброспінальній рідині. Проте часто HHV-7 віремія залишається стійкою до ганцикловіру, на відміну від HHV-6, CMV та EBV, віремію яких успішно контролюють. Наводимо опис наших клінічних випадків.

1. Жінка 32 років звернулася із скаргами на тривалу субфебрильну температуру тіла, швидку втому, поганий сон, симетричний біль в дрібних суглобах кистей, біль у м'язах. Ревматологи розцінили цю клінічну картину як серонегативний варіант перебігу ревматоїдного артрити (РА), однак специфічних маркерів захворювання не виявлено. В плазмі крові хворої встановлено ДНК ЕБВ в кількості 12 000 копій/мл та підвищений титр IgG до VCA EBV, проте IgM до VCA EBV були негативними. Даний клінічний випадок ми розцінили як реактивовану ЕБВ-інфекцію із СХВ (міалгічний мієлоенцефаліт). Лікування з використанням ганцикловіру *per os* в дозі 500 мг 2 рази на добу через 1 міс було позитивним як лабораторно, так і клінічно.

2. Хвора 35 років звернулася із скаргами на постійну втому, задишку при фізичному навантаженні, збільшення периферичних лімфатичних вузлів. При обстеженні іншої патології, крім збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів та інтерстиційного пневмоніту, не виявлено. При дослідженні сироватки крові встановлено ЕБВ в крові у кількості 100 000 копій/мл та 320 000 копій/мл в слині, було виключено імунодефіцитні, аутоімунні хвороби та онкологічну патологію. Застосування протівірусної терапії ганцикловіром і низьких доз глюкокортикоїдів, а також декількох курсів доведеного введення імуноглобуліну зумовило клінічне покращання та зменшення рентгенологічної симптоматики.

3. Хвора 28 років звернулася із скаргами на тривалий субфебрилітет, періодичний біль в горлі, при обстеженні виявлено позитивні IgM до VCA EBV, моноцитоз крові, які мали місце до звернення протягом останніх 9 міс. Однак два курси валацикловіру та курс ганцикловіру *per os* не привели до клінічного покращання і поліпшення лабораторних показників. Даний клінічний випадок було розцінено як хронічний мононуклеоз, спостереження за хворою проводиться і надалі. Отже, клінічно ЕБВ-інфекція може мімікрувати під різну патологію, враховуючи пантропізм вірусу та його здатність взаємодіяти з імунною системою, до кінця не встановлено механізмів реактивації вірусу і не запропоновано ефективної протівірусної терапії.

**Висновки.** Таким чином, нині СХВ розглядають як гетерогенну групу захворювань, що включає нейропсихічні порушення, вторинну імунну дисфункцію та неспецифічні прояви. Ця патологія потребує подальшого вивчення і визначення можливих причин розвитку СХВ та їх корекції.

#### Список літератури

1. *Ablashi D., Agut H., Alvarez-Lafuente R. et al.* Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses // *Arch. Virol.* – 2014. – Vol. 159. – P. 863–870.
2. *Ablashi D. V., Eastman H. B., Owen C. B. et al.* Frequent HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients // *J. of Clin. Virology.* – 2000. – Vol. 16, N 3. – P. 179–191.
3. *Agut H.* Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections // *J. Clin. Virol.* – 2011. – Vol. 52. – P. 164–171.

4. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infections // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015. – Vol. 28. – P. 313–335.
5. Ahola K., Honkonen T., Isometsa E. et al. The relationship between job-related burnout and depressive disorders: results from the Finnish Health 2000 Study // *J. Affect Disord.* – 2005. – Vol. 88. – P. 55–62.
6. Alison C. B., Lynn M. M. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians // *Rev. Environ. Health.* – 2015. – Vol. 30, N 4. – P. 223–249.
7. Aoki R., Kobayashi N. Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2016. – Vol. 478, N 1. – P. 424–430.
8. Avellaneda F. A., Pérez M. A., Izquierdo M. M. et al. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment // *BMC Psychiatry.* – 2009. – N 9 (Suppl. 1). – S 1.
9. Burbelo P. D., Bayat A., Wagner J. et al. No serological evidence for a role of HHV-6 infection in chronic fatigue syndrome // *Am. J. of Translational Research.* – 2012. – Vol. 4, N 4. – P. 443–451.
10. Campagnolo N., Johnston S., Collatz A. et al. Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review // *J. Hum. Nutr. Diet.* – 2017. – P. 249–257.
11. Catusse J., Spinks J., Mattick C. et al. Gompels U. A. Immunomodulation by herpesvirus U51A chemokine receptor via CCL5 and FOG-2 down-regulation plus XCR1 and CCR7 mimicry in human leukocytes // *Eur. J. Immunol.* – 2008. – Vol. 38. – P. 763–777.
12. Chapenko S., Krumina A., Kozireva S. et al. Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome // *J. of Clin. Virology.* – 2006. – Vol. 37 (Suppl. 1). – P. S47–S51.
13. Charlotte L. W. Clinical Practice: Chronic fatigue syndrome // *Eur. J. Pediatr.* – 2013. – P. 1293–1298.
14. Chia J. K. S., Chia A. Y. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach // *J. of Clin. Pathology.* – 2008. – Vol. 61, N 1. – P. 43–48.
15. Drago F., Ciccarese G., Parodi A. Atypical exanthems related to human herpesvirus-6 reactivations in transplant recipients // *Transpl. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 18, N 4. – P. 639–640.
16. Flamand L., Menezes J. Cyclic AMP-responsive element-dependent activation of Epstein-Barr virus zebra promoter by human herpesvirus 6 // *J. Virol.* – 1996. – Vol. 70. – P. 1784–1791.
17. Fremont M., Metzger K., Rady H. et al. Detection of herpesviruses and parvovirus B19 in gastric and intestinal mucosa of chronic fatigue syndrome patients // *In Vivo.* – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 209–213.
18. Frenkel N., Schirmer E. C., Wyatt L. S. et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1990. – Vol. 87. – P. 748–752.
19. Fujisaki H., Tanaka-Taya K., Tanabe H. et al. Detection of human herpesvirus 7 (HHV-7) DNA in breast milk by polymerase chain reaction and prevalence of HHV-7 antibody in breast-fed and bottle-fed children // *J. Med. Virol.* – 1998. – Vol. 56, N 3. – P. 275–279.
20. Fukuda K., Straus S. E., Hickie I. et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 121. – P. 953–959.
21. Gompels U. A. Identification and characterization of U83A viral chemokine, a broad and potent beta-chemokine agonist for human CCRs with unique selectivity and inhibition by spliced isoform // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 544–556.
22. Janal M. N., Ciccone D. S., Natelson B. H. Sub-Typing CFS patients on the basis of 'minor' symptoms // *Biol. Psychol.* – 2006. – Vol. 73. – P. 124–131.
23. Jason L. A., Evans M., Brown M., Porter N. What is fatigue? Pathological and nonpathological fatigue, PM R J // *Inj. Funct. Rehab.* – 2010. – N 2. – P. 327–331.
24. Kivimaki M., Virtanen M., Elovainio M. et al. Work stress in the etiology of coronary heart disease: a meta-analysis, Scand // *J. Work Environ. Health.* – 2006. – Vol. 32. – P. 431–442.
25. Komaroff A. L. Is human herpesvirus-6 a trigger for chronic fatigue syndrome? // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol. 37. – P. 39–46.
26. Kusuvara K., Takabayashi A., Ueda K. et al. Breast milk is not a significant source for early Epstein-Barr virus or human herpesvirus 6 infection in infants: a seroepidemiologic study in 2 endemic areas of human T-cell lymphotropic virus type I in Japan // *Microbiol. Immunol.* – 1997. – Vol. 41. – P. 309–312.

27. *Larun L., Brurberg K. G., Odgaard-Jensen J., Price J. R.* Exercise therapy for chronic fatigue syndrome // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – N 6. – P. 1293–1298.
28. *Lerner A. M., Beqaj S. H., Deeter R. G., Fitzgerald J. T.* IgM serum antibodies to human cytomegalovirus nonstructural gene products p52 and CM2 (UL44 and UL57) are uniquely present in a subset of patients with chronic fatigue syndrome // *In Vivo.* – 2002. – Vol. 16, N 3. – P. 153–159.
29. *Lerner A. M., Beqaj S. H., Deeter R. G., Fitzgerald J. T.* IgM serum antibodies to Epstein – Barr virus are uniquely present in a subset of patients with the chronic fatigue syndrome // *In Vivo.* – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 101–106.
30. *Lerner A. M., Beqaj S. H., Deeter R. G., Fitzgerald J. T.* Valacyclovir treatment in Epstein – Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up // *In Vivo.* – 2007. – Vol. 21, N 5. – P. 707–713.
31. *Lusso P., Gallo R. C.* Human herpesvirus 6 in AIDS // *Immunol. Today.* – 1995. – Vol. 16. – P. 67–71.
32. *Lusso P., Secchiero P., Crowley R. W. et al.* CD4 is a critical component of the receptor for human herpesvirus 7: interference with human immunodeficiency virus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – Vol. 91. – P. 3872–3876.
33. *Mitchell W. M.* Efficacy of rintatolimod in the treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 9, N 6. – P. 755–770.
34. *Morita D., Katsuyama Y., Morokawa H et al.* Viral load and ganciclovir (GCV) concentration in cerebrospinal fluid of patients successfully treated with GCV or val GCV for human herpesvirus 6 encephalitis/myelitis following umbilical cord blood transplantation // *Transplant Infectious Disease.* – 2016. – Vol. 18 (Issue 5). – P. 773–776.
35. *Nicolson G. L., Gan R., Haier J.* Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms // *APMIS.* – 2003. – Vol. 111, N 5. – P. 557–566.
36. *Nishiyama K., Johnson J. V.* Karoshi: death from overwork: occupational health consequences of Japanese production management // *Int. J. Health Serv. Plan. Adm. Eval.* – 1997. – Vol. 27. – P. 625–641.
37. *Nordström I., Eriksson K.* HHV-6B induces IFN-lambda1 responses in cord plasmacytoid dendritic cells through TLR9 // *PLoS ONE.* – 2012. – N 7. – P. e38683.
38. *Oka T., Wakita H., Kimura K.* Development of a recumbent isometric yoga program for patients with severe chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A pilot study to assess feasibility and efficacy // *Biopsychosoc. Med.* – 2017. – Vol. 11. – P. 5.
39. *Prins J. B., van der Meer J. W., Bleijenberg G.* Chronic fatigue syndrome. Review // *The Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 346–355.
40. *Ravindran M. K., Zheng Y., Timbol C. et al.* Migraine headaches in chronic fatigue syndrome (CFS): comparison of two prospective cross-sectional studies // *BMC Neurol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 30.
41. *Reeves W. C., Stamey F. R., Black J. B. et al.* Human herpesviruses 6 and 7 in chronic fatigue syndrome: a casecontrol study // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 32. – P. 48–52.
42. *Ryo. A., Kobayashi N., Suzuki G., et al.* Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2016. – Vol. 478. – P. 424–430.
43. *Santoro F., Kennedy P. E., Locatelli G. et al.* CD46 is a cellular receptor for human herpesvirus. – 1999. – Vol. 99, N 6. – P. 817–827.
44. *Seishima M., Mizutani Y., Shibuya Y., Arakawa C.* Chronic fatigue syndrome after human parvovirus B19 infection without persistent viremia // *Dermatology.* – 2008. – Vol. 216, N 4. – P. 341–346.
45. *Smith M. E., Haney E., McDonagh M. et al.* Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 162, N 12. – P. 841–850.
46. *Strayer D. R., Carter W. A., Stouch B. C. et al.* A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Clinical Trial of the TLR-3 Agonist Rintatolimod in Severe Cases of Chronic Fatigue Syndrome // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7, N 3. – P. e31334. doi:10.1371/journal.pone.0031334.
47. *Tanaka M., Inaba Y., Koike K., Nakazawa Y.* Viral load and ganciclovir (GCV) concentration in cerebrospinal fluid of patients successfully treated with GCV or valGCV for human herpesvirus 6 encephalitis/myelitis following umbilical cord blood transplantation // *Transpl. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 18, N 5. – P. 773–776.

48. Tang H., Serada S., Kawabata A. et al. CD134 is a cellular receptor specific for human herpesvirus-6B entry // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2013. – Vol. 110. – P. 9096–9099.
49. Tavakoli N. P., Nattanmai S., Hull R. et al. Detection and typing of human herpesvirus 6 by molecular methods in specimens from patients diagnosed with encephalitis or meningitis // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45. – P. 3972–3978.
50. Tesini B. L., Epstein L. G., Caserta M. T. Clinical impact of primary infection with roseolovirus-6 // Curr. Opin. Virol. – 2014. – Vol. 9 – P. 91–96.
51. Watt T., Oberfoell S., Balise R. et al. Response to valganciclovir in chronic fatigue syndrome patients with human herpesvirus 6 and Epstein-Barr virus IgG antibody titers // J. Med. Virol. – 2012. – Vol. 84. – P. 1967–1974.
52. Yamanishi K., Mori Y., Pellett P. E. Human herpesviruses 6 and 7 // Clin. Microbiol. Rev. – 2013. – P. 2058–2079.
53. Yao K., Crawford J. R., Komaroff A. L. et al. Review part 2: human herpesvirus-6 in central nervous system diseases // J. Med. Virol. – 2010. – Vol. 82. – P. 1669–1678.

## РОЛЬ ГЕРПЕСВИРУСОВ 6-ГО И 7-ГО ТИПОВ В РАЗВИТИИ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

(обзор литературы и описание клинических случаев)

В. В. Царук, З. А. Дубовенко, А. К. Новоскольцев (Киев)

В настоящее время актуальным и нерешённым остаётся вопрос этиологии и патогенеза синдрома хронической усталости (СХУ) с иммунной дисфункцией. Многие врачи рассматривают данную проблему с точки зрения нервно-психических нарушений, требующих психокоррекции и немедикаментозного лечения. Однако синдромокомплекс СХУ включает не только нервно-психические нарушения, но и синдром фибромиалгии, лихорадку неясного генеза, лимфаденопатию, неспецифическую полиартралгию. Спорной является также целесообразность лечения герпесвирусов 6-го и 7-го типов. Некоторые авторы рассматривают необходимость противовирусной терапии только при реактивации герпесвирусной инфекции в случае трансплантации органов и тканей. Однако часто HHV-7 и HHV-6 вiremия остаётся устойчивой к ганцикловиру, в отличие от CMV и EBV, вiremию которых успешно контролируют.

**Ключевые слова:** синдром хронической усталости; герпесвирусы; розеоловирусы; интеграция; реактивация.

## THE ROLE OF HERPESVIRUSES 6 AND 7 IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME

(a review of literature and description of clinical cases)

V. V. Tsaryk<sup>1</sup>, Z. O. Dubovenko<sup>2</sup>, A. K. Novoskoltsev<sup>1</sup> (Kyiv, Ukraine)

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Department of Clinical Immunology and Allergology with a section of medical genetics;

<sup>2</sup>Department of internal Medicine N 3

At the issue represented the etiopathogenesis of the chronic fatigue syndrome of (CFS) with immune dysfunction. Many doctors consider this problem only from the point of view of non-psychological disorders requiring only psycho-correction and non-drug treatment. However, syndromocomplex of CFS includes not only neuropsychiatric disorders, but also fibromyalgia syndrome, unexplained genesis, lymphadenopathy, non-specific polyarthralgias. It is also controversial about the feasibility of treating type 6 herpesviruses and type 7 viruses. Some authors consider the need for antiviral therapy only when reactivating the herpesvirus infection, in the transplantation of organs and tissues. However, for frequent HHV-7 and HHV-6 viremia remains resistant to ganciclovir, unlike CMV and EBV, which is successfully controlled by viremia.

**Key words:** chronic fatigue syndrome; herpesviruses; roseolophilia; integration; reactivation.