

Результаты лабораторной диагностики ВГЧ-6-инфекции при разных формах заболеваний глаз

Е.В. Светлова¹, О.С. Слепова¹, Е.В. Денисова¹, Л.А. Ковалева¹, Е.А. Еремеева¹, П.В. Макаров¹, А.Э. Кугушева¹, Е.С. Вахова¹, А.Е. Андрушин¹, В.В. Демкин²

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

² Институт молекулярной генетики РАН, Москва

С целью изучения роли вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в развитии заболеваний глаз обследовано 193 пациента. В полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли наличие ДНК ВГЧ-6 ($n = 146$) в периферической крови, в иммуноферментном анализе выявляли маркеры хронической (IgG-антитела, $n = 142$) и активной (IgM-антитела, $n = 74$) ВГЧ-6-инфекции в сыворотке крови. Установлено, что у пациентов с разными формами заболеваний глаз ВГЧ-6-инфекция может выявляться как в хронической (66,9 %), так и в активной форме (43,2 %), а ДНК вируса — обнаруживаться в крови (20,5 %). Параллельное одновременное исследование крови ($n = 40$) выявило маркеры хронической и (или) активной инфекции, а также ДНК вируса у пациентов всех обследованных нозологических групп (увеиты, язвы роговицы различной этиологии, поствоспалительные бельма, корнеосклеральные травмы глаза и болезнь роговичного трансплантата). Впервые было проведено серологическое обследование (IgG- и IgM-антител) пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, где серопозитивными оказались 82,4 % пациентов. Полученные данные позволяют предположить, что ВГЧ-6, наравне с другими общеизвестными офтальмотропными вирусами, может быть этиологическим или патогенетическим фактором заболеваний глаз. В связи с этим комплексное лабораторное обследование (серологическая диагностика и ПЦР) на ВГЧ-6 должно быть предметом дальнейшего целенаправленного изучения.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6-го типа, заболевания глаз, кровь, полимеразная цепная реакция, серологическая диагностика.

Российский офтальмологический журнал, 2016; 1: 73–77

Развитие экспериментальной вирусологии и иммунологии позволило идентифицировать ранее неизвестные инфекционные агенты, одним из которых является вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), широко распространенный в мировой популяции [1, 2]. Инфицирование ВГЧ-6 происходит в первые годы жизни ребенка, зачастую становясь причиной внезапной экзантемы и лихорадки неясного генеза у новорожденных и детей раннего возраста [3–7]. ВГЧ-6 является серьезным претендентом на роль этиологического агента ряда неврологических заболеваний, таких как фебрильные судороги, рассеянный склероз и ВГЧ-6-ассоциированные менингиты и энцефалиты [8]. Активное изучение вируса ведется в онкологии, так как известны случаи назофарингеаль-

ных карцином и рака шейки матки, где кофактором выступает ВГЧ-6 [9].

Роль ВГЧ-6 в возникновении глазной патологии только начинает изучаться, вместе с тем офтальмотропное действие других вирусов группы герпеса (вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Варицелла — Зостер, вируса Эпштейна — Барр) неоспоримо доказано. В ряде случаев эти вирусы, сочетаясь друг с другом, приводят к тяжелым микстинфекциям, которые трудно диагностируются и поддаются лечению, что в целом определяет актуальность совершенствования лабораторной диагностики [10–15].

Одним из важных вопросов является адекватная оценка результатов общепринятых диагностических

методов — полимеразной цепной реакции (ПЦР, определение ДНК возбудителя) и иммуноферментного анализа (ИФА, выявление антител — маркеров хронической и активной инфекции) применительно к заболеваниям глаз.

ЦЕЛЬ работы — серодиагностика и ПЦР-исследование крови на ВГЧ-6 при разных клинических формах офтальмопатологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 193 человека (106 мужчин и 87 женщин) в возрасте от 4 до 82 лет со следующими клиническими формами: язвы роговицы — 59 человек, в том числе центральные — 45; бельмо роговицы — 25; болезнь кератотрансплантата — 13; увеиты — 55, в том числе кератоувеиты — 3, передние — 43, периферические — 9; возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — 34; травмы глаза — 7 человек.

Материалом исследования служила венозная кровь ($n = 193$). Забор крови осуществляли в 4,5-мл пробирки Vacuette (для ПЦР с ЭДТА-К3). Весь биоматериал был заморожен и хранился при -70°C . ПЦР в реальном времени провели 146 пациентам (система CFX96TM в комплексе с термоциклером C1000). Для выделения ДНК из биоматериала использовали тест-системы «РеалБест ДНК-экстракция». Для определения ДНК вируса использовалась тест-система «РеалБест ДНК ВГЧ-6» («Вектор-Бест», Россия). Часть материала исследовалась на базе лаборатории молекулярной диагностики Института молекулярной генетики РАН (зав. лаб. — к. м. н. В.В. Демкин). Из крови ДНК выделяли с использованием набора ДНК-сорб-В (AmpliSens, ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия) согласно инструкции производителя.

Серологическая диагностика была проведена с помощью ИФА: в сыворотке крови (СК) определялись маркеры хронической инфекции — IgG-антитела (тест-системы «Вектор Бест», Россия) у 142 пациентов и маркеры активной инфекции (IgM-антитела) у 74 пациентов (тест-системы Vidia, Чехия).

Параллельное одновременное исследование крови на наличие серологических маркеров (IgG-антитела, IgM-антитела) и ДНК вируса было проведено 40 пациентам.

Статистическая обработка полученных данных проведена по BIOSTATD-1998 (критерии χ^2 и Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Серологические маркеры хронической инфекции ВГЧ-6 (IgG-антитела) обнаружены у 66,9 % обследованных (95 из 142), IgM-антитела — у 43,2 % (32 из 74) пациентов. ДНК вируса в крови обнаружена только у 20,5 % больных (30 из 146). Статистически достоверной разницы между показателями по всем трем тестам у пациентов с разными формами офтальмопатологии выявлено не было ($p > 0,05$).

Обобщение результатов представлено в таблице. Следует отметить, что в общей популяции людей хроническая инфицированность ВГЧ-6 (наличие в крови IgG-антител) достигает 95 %, что практически на треть больше, чем у пациентов с разными формами офтальмопатологии [16]. Вместе с тем, по данным мировой литературы, лишь 5 % людей в популяции являются постоянно IgM-позитивными к ВГЧ-6, тогда как среди пациентов с заболеваниями глаз маркеры активной инфекции были обнаружены в 8 раз чаще [17].

Результаты комплексного исследования крови (серодиагностика и ПЦР) показали, что положительными хотя бы на один тест оказались 90 % (36 из 40) обследованных; свободными от инфекции — только 10 % пациентов (4 из 40). Наиболее часто выявлялись IgG-антитела к ВГЧ-6 — маркеры хронической инфицированности (29 из 40 случаев, 72,5 %); ДНК ВГЧ-6 в крови обнаружена у 18 из 40 больных (45 %); маркеры активной инфекции (IgM-антитела) — у трети обследованных (13 из 40; 32,5 %). Положительными по всем трем тестам (IgG-, IgM-антитела и ДНК) оказались только 5 из 40 пациентов (12,5 %).

Обобщенный анализ результатов комплексного исследования крови показал, что половина обследованных пациентов (20 из 40; 50 %) имели в крови только серологические маркеры хронической инфекции ВГЧ-6 (IgG-антитела), при этом часть из них (8 из 40; 20 %) — на фоне вирусемии (ДНК). Маркеры активации хронической инфекции (IgG-, IgM-антитела) обнаружены у 9 из 40 обследованных (22,5 %), из них у 5 выявлена ДНК вируса. Признаки первичного инфицирования ВГЧ-6 (только IgM-антитела) встречались вдвое реже — в 4 из 40 случаев (10 %), при этом у 2 пациентов в крови также присутствовала ДНК ВГЧ-6. У 3 из 40 обследованных (7,5 %) в различных клинических группах (язвы неизвестной и бактериальной этиологии, бытовые травмы глаза) выявлена ДНК вируса в крови на фоне отсутствия серологических маркеров (IgG-, IgM-антитела), что требует дальнейшего наблюдения за состоянием иммунитета обследованных (рис. 1).

Анализ в зависимости от клинической формы офтальмопатологии показал, что маркеры инфицированности ВГЧ-6 в разных сочетаниях встречались во всех нозологических группах. Пациенты с патологией сосудистой оболочки глаза (увеитами различного генеза) в 7 из 12 случаев (58,3 %) имели в крови маркеры хронической инфекции (IgG-антитела). Следует обратить внимание на то, что больные с увеитами, ассоциированными с ювенильным идиопатическим артритом, на фоне вирусемии (ДНК в крови была обнаружена у всех 7 пациентов) более чем в половине случаев (4 из 7, 57,1 %) имели в крови серологические маркеры активации хронической инфекции (IgG-, IgM-антитела) (рис. 2). Высокий процент инфицированности ВГЧ-6 в данной нозологической группе, скорее всего,

Таблица. Частота выявления серологических маркеров (IgG-, IgM-антител) и ДНК ВГЧ-6 в крови пациентов с разными формами офтальмопатологии

Клинические формы	ДНК			IgG			IgM		
	n	+	%	n	+	%	n	+	%
Центральная язва роговицы неизвестной этиологии	21	8	38,1	26	18	69,2	9	1	11,1
Центральная язва роговицы, бактериальная	9	3	33,3	6	2	33,3	2	1	50
Центральная язва роговицы, герпетическая	10	0	0	3	2	66,7	Не обследованы		
Язва роговицы, после СКП	10	1	10	14	8	57,1	5	2	40
Болезнь роговичного трансплантата	9	1	11,1	13	6	46,2	2	0	0
Корнеосклеральные травмы глаза	7	3	42,9	6	4	66,7	5	1	20
Бельмо роговицы, поствоспалительное	15	2	13,3	15	14	93,3	6	3	50
Бельмо роговицы, постожоговое	10	0	0	9	6	66,7	Не обследованы		
Кератопластика н/э	3	0	0	2	1	50	Не обследованы		
Передний увеит н/э	17	3	17,6	5	5	100	4	1	25
Передний увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом	26	9	34,6	9	8	88,9	7	4	57,1
Периферический увеит н/э	9	0	0	Не обследованы					
ВМД	Не обследованы			34	21	61,8	34	19	55,9
ВСЕГО	146	30	20,5	142	95	66,9	74	32	43,2

Примечание. n — число обследованных, СКП — сквозная кератопластика, н/э — неясной этиологии, ВМД — возрастная макулярная дегенерация.

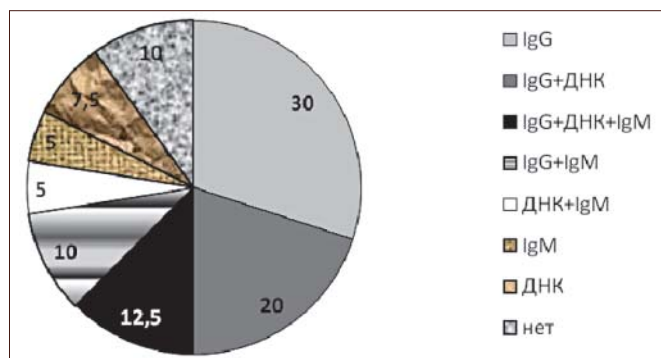


Рис. 1. Обобщенные результаты комплексного обследования крови 40 пациентов (ПЦР + серодиагностика) на ВГЧ-6 (%).

связан с терапией препаратами иммуносупрессивного действия (метипред, метотрексат, инфликсимаб, адалимумаб, абатацепт и др.), которые, вероятно, привели к снижению иммунитета с последующей активацией вируса.

Более половины (8 из 15, 53,3 %) пациентов с язвами роговицы различной этиологии (в том числе послеоперационными) имели маркеры хронической инфекции ВГЧ-6 — IgG-антитела. Серологические маркеры первичной активной инфекции (IgM-антитела) были обнаружены у 4 из 15 пациентов с

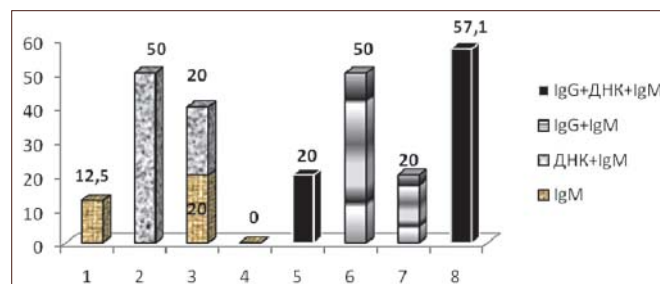


Рис. 2. Результаты комплексного обследования крови на ВГЧ-6 40 пациентов различных нозологических групп. По оси ординат — % выявляемости маркеров активной инфекции (IgM-антител); по оси абсцисс — форма офтальмопатологии.

1 — Центральная язва роговицы неизвестной этиологии, n = 8.
2 — Центральная язва роговицы бактериальная, n = 2.
3 — Язва роговицы после СКП, n = 5.
4 — Болезнь роговичного трансплантата, n = 2.
5 — Корнеосклеральные травмы глаза, n = 5.
6 — Бельмо роговицы поствоспалительное, n = 6.
7 — Передний увеит неизвестной этиологии, n = 5.
8 — Передний увеит, ассоциированный с ювенильным идиопатическим артритом, n = 7.

язвами (26,7 %), при этом ДНК вируса в крови выявилась у 2 из них.

Половина (3 из 6) больных с поствоспалительными бельмами роговицы имели в крови маркеры активации хронической инфекции (IgG- и

IgM-антитела), остальные пациенты оказались хронически инфицированы (2 из 6) или свободны от инфекции (1 из 6). ДНК ВГЧ-6 была обнаружена у одного пациента. Высокий процент серопозитивных пациентов (83,3 %) позволяет предположить негативную роль ВГЧ-6 в возникновении и течении воспалительной патологии роговицы.

Нами впервые было проведено целенаправленное исследование (серодиагностика) ВГЧ-6 при ВМД. При этом IgG-антитела в крови выявлены у 61,8 % (21 из 34) обследованных. Более половины пациентов (19 из 34; 55,9 %) имели в крови IgM-антитела: маркеры активации хронической инфекции (IgG- и IgM-антитела) обнаружены у 35,3 % обследованных (12 из 34); первичной активной инфекции (IgM-антитела) — у 20,6 % (7 из 34). Серонегативными по обоим тестам оказались только 17,6 % пациентов (6 из 34).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с разными клиническими формами заболевания глаз ВГЧ-6 может выявляться как в хронической, так и в активной форме инфекции, а ДНК вируса — обнаруживаться в крови. По нашим наблюдениям, активация латентной ВГЧ-6-инфекции наиболее часто происходит на фоне иммуносупрессивной терапии, которая широко применяется в ревматологии и трансплантологии, в частности при лечении увеитов, ассоциированных с ювенильным идиопатическим артритом, и профилактике отторжения кератотрансплантата. Пациенты с ВМД, которые оказались серопозитивными к ВГЧ-6 в 82,3 % (28 из 34), требуют дальнейшего изучения, чтобы выяснить влияние вирусов группы герпеса, в частности ВГЧ-6, на течение и исход данной патологии.

Важным вопросом остаются подходы к диагностике активной инфекции ВГЧ-6 (IgM-антител). Учитывая возможность перекрестных реакций между ревматоидным фактором и IgM-антителами к ЦМВ и ВГЧ-6 [18, 19], необходимо назначать исследования на эти тесты параллельно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное лабораторное обследование на ВГЧ-6, включающее как обнаружение маркеров хронической (IgG-антител) и активной инфекции (IgM-антител), так и ДНК вируса, необходимо для выявления этиологической природы заболеваний глаз, что позволит скорректировать терапию офтальмологическим больным, избежать инфекционных осложнений основного заболевания и понять природу атипичного течения болезни.

Литература

1. Rieux C., Gautheret-Dejean A., Challine-Lehmann D., et al. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in a recipient of an unrelated allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1998; 65: 1408–11.
2. Rotola A., Ravaoli T., Gonelli A., et al. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes in culture. *Proc Natl Acad USA*. 1998; 95: 13911–6.
3. Baraff L.J., Bas J.W., Fleisher G.R., et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Ann Emerg Med*. 1993; 22: 1198.
4. Behrman R.E., Kliegman R., Jenson H.B. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders and Co; 2000.
5. Bernstein D.I. Human herpesvirus 6 and exanthum subitum. *Adv Pediatr Infect Dis*. 1991; 6: 179–92.
6. Soldan S.S., Berti R., Salem N., et al. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: Increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nature Med*. 1997; 3: 1394–97.
7. Farshadmoghadam H., Pourakbari B., Mahmoudi S., Sadeghi R.H., Mamishi S. Human herpesvirus 6 infection in febrile children: frequency in an Iranian referral hospital. *Br. J. Biomed Sci*. 2014; 71 (3): 108–10.
8. Barone S.R., Kaplan M.H., Krilov L.R. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J. Pediatr*. 1995; 127: 95–7.
9. Amirian E.S., Adler-Storthz K., Scheurer M.E. Associations between human herpesvirus-6, human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Lett*. 2013 Aug 9; 336 (1): 18–23.
10. Каспаров А.А. Офтальмогерпес. Москва: Медицина; 1994.
11. Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А. и др. Реактивация персистентных герпес-вирусных инфекций как фактор патогенеза эндогенных увеитов у детей. *Вестник офтальмологии*. 2005; 2: 22–4.
12. Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б., Матюхина Е.Н. Диагностика и лечение цитомегаловирусного хориоретинита. В кн.: Восток-Запад: сб. научн. тр. научн.-практ. конф. Уфа: ДизайнПресс; 2012.
13. Fillet A.M., Reux I., Joberty C., et al. Detection of human herpes virus 6 in AIDS-associated retinitis by means of in situ hybridization, polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J. Med. Virol*. 1996; 49: 289–95.
14. Mitchell S.M., Fox J.D., Tedder R.S., Gazzard B.G., Lightman S. Vitreous fluid sampling and viral genome detection for the diagnosis of viral retinitis in patients with AIDS. *J. Med. Virol*. 1994; 4: 336–40.
15. 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; 3: 30–4.
16. Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Elsevier. Churchill Livingstone Inc; 1997.
17. Никольский М.А., Мессорош В.Г., Минченко С.И. Сероконверсия и нарастание концентрации IgG-антител при инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011; 3: 15–8.
18. Osman H.K., Peiris J.S., Taylor C.E., Karlberg J.P., Madeley C.R. Correlation between the detection of viral DNA by the polymerase chain reaction in peripheral blood leukocytes and serological responses to human herpesvirus 6, human herpesvirus 7, and cytomegalovirus in renal allograft recipients. *J. Med. Virol*. 1997; Nov 53(3): 288–94.
19. Doerr H.W., Braun R., Munk K. Human cytomegalovirus infection: recent developments in diagnosis and epidemiology. *Klin Wochenschr*. 1985; 63(6): 241–51.

Results of Laboratory Diagnostics of the Human herpes virus Type 6 in Various Forms of Eye Diseases

E.V. Svetlova¹, O.S. Slepova¹, E.V. Denisova¹, L.A. Kovaleva¹, E.A. Ereemeeva¹, P.V. Makarov¹, A.E. Kugusheva¹, E.S. Vakhova¹, A.E. Andryushin¹, V.V. Demkin²

¹Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

²Institute of Molecular Genetics, RAS, Moscow, Russia

qr888@ya.ru

To study the role of HHV-6 in the development of eye diseases, 193 patients with various eye diseases were examined. Using polymerase chain reaction (PCR) tests DNA of HHV-6 (n = 146) in peripheral blood was detected, using immunofluorescent analysis markers of chronic (IgG antibodies, n = 142) and active (IgM antibodies, n = 74) HHV-6 infection were detected in blood serum. HHV-6 could be detected in patients with different ophthalmic pathology forms both in the chronic (66.9 %) and the active (43.2 %) form, and DNA of the virus could be found in the blood (20.5 %). A parallel simultaneous study of the blood (n = 40) revealed markers of chronic and/or active infection and DNA of the virus in patients of all nosological groups surveyed (uveitis, corneal ulcers of various etiologies, post-inflammatory cataracts, corneoscleral eye injuries and corneal graft disease). For the first time serological tests (IgG and IgM antibodies) were performed on patients with age-related macular degeneration, where 82.4 % of the patients turned out to be seropositive. The obtained data suggest that HHV-6, along with other viruses generally known to be ophthalmic, may be an etiologic or pathogenetic factor of eye diseases. In this regard, a comprehensive laboratory testing (serological diagnostics and PCR) for HHV-6 should become the object of further targeted study.

Keywords: human herpes virus 6, eye diseases, blood, cornea, polymerase chain reaction, serological diagnosis.

Russian Ophthalmological Journal, 2016; 1: 73–7

References

1. Rieux C., Gautheret-Dejean A., Challine-Lehmann D., et al. Human herpesvirus 6 meningoencephalitis in a recipient of an unrelated allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1998; 65: 1408–11.
2. Rotola A., Ravaoli T., Gonelli A., et al. U94 of human herpesvirus 6 is expressed in latently infected peripheral blood mononuclear cells and blocks viral gene expression in transformed lymphocytes in culture. *Proc Natl Acad USA*. 1998; 95: 13911–6.
3. Baraff L.J., Bas J.W., Fleisher G.R., et al. Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source. *Ann Emerg Med*. 1993; 22: 1198.
4. Behrman R.E., Kliegman R., Jenson H.B. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders and Co; 2000.
5. Bernstein D.I. Human herpesvirus 6 and exanthum subitum. *Adv Pediatr Infect Dis*. 1991; 6: 179–92.
6. Soldan S.S., Berti R., Salem N., et al. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: Increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nature Med*. 1997; 3: 1394–7.
7. Farshadmoghadam H., Pourakbari B., Mahmoudi S., Sadeghi R.H., Mamishi S. Human herpesvirus 6 infection in febrile children: frequency in an Iranian referral hospital. *Br. J. Biomed Sci*. 2014; 71 (3): 108–10.
8. Barone S.R., Kaplan M.H., Krilov L.R. Human herpesvirus-6 infection in children with first febrile seizures. *J. Pediatr*. 1995; 127: 95–7.
9. Amirian E.S., Adler-Storhtz K., Scheurer M.E. Associations between human herpesvirus-6, human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Lett*. 2013 Aug 9; 336 (1): 18–23.
10. Kaspárov A.A. Ophthalmoherpes. Moscow: Meditsina; 1994 (in Russian).
11. Krichevskaya G.I., Andzhelov V.O., Katargina L.A., et al. Reactivation of persistent herpesvirus infections as a factor in the pathogenesis of endogenous uveitis in children. *Vestnik oftal'mologii*. 2005; 2: 22–4 (in Russian).
12. Shevchuk N.E., Mal'khanov V.B., Matyukhina E.N. Diagnosis and treatment of cytomegalovirus chorioretinitis. In: Materials of scientific and practical conference East-West. Ufa; 2012 (in Russian).
13. Fillet A.M., Reux I., Joberty C., et al. Detection of human herpes virus 6 in AIDS-associated retinitis by means of in situ hybridization, polymerase chain reaction and immunohistochemistry. *J. Med. Virol*. 1996; 49: 289–95.
14. Mitchell S.M., Fox J.D., Tedder R.S., Gazzard B.G., Lightman S. Vitreous fluid sampling and viral genome detection for the diagnosis of viral retinitis in patients with AIDS. *J. Med. Virol*. 1994; 4: 336–40.
15. Mironkova E.A., Demkin V.V., Slepova O.S., et al. Diagnostics and role of HHV-6 infection in high-risk keratoplasty. *Russian ophthalmological journal*. 2012; 3: 30–4 (in Russian).
16. Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Elsevier. Churchill Livingstone Inc. 1997.
17. Nikol'skij M.A., Messorosh V.G., Minchenko S.I. Seroconversion and increase of the concentration of IgG antibodies in infections caused by the virus in children with type human herpesvirus 6. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2011; 3: 15–8 (in Russian).
18. Osman H.K., Peiris J.S., Taylor C.E., Karlberg J.P., Madeley C.R. Correlation between the detection of viral DNA by the polymerase chain reaction in peripheral blood leukocytes and serological responses to human herpesvirus 6, human herpesvirus 7, and cytomegalovirus in renal allograft recipients. *J. Med. Virol*. 1997; 53(3): 288–94.
19. Doerr H.W., Braun R., Munk K. Human cytomegalovirus infection: recent developments in diagnosis and epidemiology. *Klin Wochenschr*. 1985; 63(6): 241–51.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
qr888@ya.ru