

Место инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6A/B, в детской популяции

К.м.н. Е.В. Мелехина¹, к.м.н. С.В. Николаева¹, Е.Ю. Солдатова¹, к.м.н. А.Д. Музыка¹, член-корр. РАН А.В. Горелов^{1,2}

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются одной из значимых проблем в педиатрии, что обусловлено их широким распространением, множественностью путей передачи, неспецифичностью клинической картины. Последнее обстоятельство затрудняет диагностику этих заболеваний и приводит к несвоевременному назначению лечения или, наоборот, необоснованной полипрагмазии. Кроме того, инфицирование детей герпесвирусами нередко определяет частоту заболеваемости другими инфекциями, а также может влиять на иммунный статус ребенка.

Цель исследования: установить частоту встречаемости инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 A/B (ВГЧ-6A/B), у детей.

Материал и методы: в исследование включены 1633 ребенка в возрасте от 1 года до 16 лет, из них 567 детей — госпитализированные с клиническими проявлениями острых респираторных инфекций, 958 детей — с ежемесячными ОРВИ, обследованные амбулаторно, и 108 клинически здоровых детей. Всем пациентам проводили комплексное обследование (включающее прямые методы диагностики, иммуноферментный анализ — ИФА) с целью выявления этиологии заболевания. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программы Statistica 6.

Результаты исследования: в ходе исследования установлено, что маркеры ГВИ у детей от 1 года до 16 лет встречаются одинаково часто: у 96% детей с клиническими проявлениями острых респираторных инфекций, у 91% — с рецидивирующими инфекциями органов респираторного тракта и у 91% клинически здоровых детей. Наиболее часто среди всех ГВИ встречается ВГЧ-6A/B — около 70% всех обследованных имели его лабораторные маркеры. Доля активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6A/B, не превышала 30% от всех обследованных и 45% от всех случаев ВГЧ-6A/B и встречалась преимущественно в виде сочетанных инфекций с другими типами герпесвирусов.

Заключение: в детской популяции инфекция, вызванная ВГЧ-6A/B, является наиболее распространенной среди герпесвирусных инфекций, однако активные формы ее составляют не более 30%. Проведенное исследование показало необходимость диагностики ГВИ у детей для своевременного и адекватного назначения этиотропной терапии.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6 A/B, герпесвирусные инфекции, дети, меглюмина акридонацетат.

Для цитирования: Мелехина Е.В., Николаева С.В., Солдатова Е.Ю. и др. Место инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6A/B, в детской популяции. РМЖ. 2019;10:17–21.

ABSTRACT

Human herpesvirus 6 variant A/B infections in child population

E.V. Melehina¹, S.V. Nikolaeva¹, E.Ju. Soldatova¹, A.D. Muzyka¹, A.V. Gorelov^{1,2}

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow

²Sechenov University, Moscow

Herpes simplex virus (HSV) infections are among important pediatric issues due to their high prevalence, multiple transmission routes, and non-specific clinical signs. The latter makes the diagnosis of these infections more difficult and results in late treatment or, conversely, inadequate medication use (polypragmasia). In addition, infections with herpes viruses often determine the morbidity of other infections and affect immune status.

Aim: to assess the prevalence of human herpesvirus 6 (HHV-6) variant A/B infections in children.

Patients and Methods: 1,633 children aged 1–16 years were enrolled in the study. Of them, 567 children were admitted to hospital with clinical signs of acute respiratory infections, 958 children have monthly acute respiratory infections, and 108 children were healthy controls. All children underwent complex examination including direct diagnostic tests (ELISA) to identify the causative agent. Statistical analysis was performed using STATISTICA 6 software.

Results: we have demonstrated that HSV infection markers are identified with the similar rate in children aged 1–16 years, i.e., in 96% of children with clinical signs of acute respiratory infections, 91% of children with recurrent respiratory infections, and 91% of healthy children. HHV-6A and HHV-6B were the most common causative agents for HSV infections, i.e., their laboratory markers were identified in approx. 70% of the children. The proportion of active infections caused by HHV-6A and HHV-6B was 30%. They occurred mostly in association with HSV infections caused by other types of herpes viruses.

Conclusions: in child population, infections caused by HHV-6A and HHV-6B are the most common among HSV infections. However, active infections account for less than 30%. Our study has demonstrated that HSV diagnosis is required in children to prescribe early adequate etiological treatment.

Keywords: human herpesvirus 6 variant A/B, herpes simplex virus, children, meglumine acridonacetate.

For citation: Melehina E.V., Nikolaeva S.V., Soldatova E.Ju. et al. Human herpesvirus 6 variant A/B infections in child population. RMJ. 2019;10:17–21.

Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются одной из значимых проблем в педиатрии, что обусловлено их широким распространением, множественностью путей передачи, неспецифичностью клинической картины [1, 2]. Последнее обстоятельство создает определенные трудности в диагностике этих заболеваний и, как следствие, приводит к несвоевременному началу лечения или, наоборот, необоснованной полипрагмазии. Кроме того, инфицирование детей герпесвирусами нередко определяет частоту заболеваемости другими инфекциями, а также может влиять на иммунный статус ребенка.

В настоящее время известно более 80 представителей семейства герпесвирусов, но патогенными для человека являются только 8 из них, среди которых особое место занимают герпесвирусы человека 6 (ВГЧ-6). ВГЧ-6 существует в двух различных вариантах: ВГЧ-6А и ВГЧ-6В. ВГЧ-6В составляет свыше 98% и распространен в США, Японии и странах Европы [3, 4], в то время как ВГЧ-6А распространен в Африке [5]. Вирусы ВГЧ-6А и ВГЧ-6В (ВГЧ-6А/В) различаются по эпидемиологии, строению, последовательности нуклеотидов, вызванная ими инфекция — по времени инфицирования, клиническим проявлениям. ВГЧ-6А/В-инфекция чаще протекает бессимптомно, однако вирус может быть причиной серьезных заболеваний, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом [6]. Так, ВГЧ-6А/В может вызывать развитие внезапной экзантемы при инфекционном мононуклеозе, редко — гепатите, гастроэнтерите, колите, а также неврологических осложнениях (судороги, энцефалит, хронические психические расстройства) [3, 7, 8]. Предполагают связь между ВГЧ-6А/В-инфекцией и рассеянным склерозом, миокардитом, идиопатической кардиомиопатией у детей [9, 10].

Интерес к выбранной теме связан с тем, что, по данным ряда авторов, инфекция ВГЧ-6А/В является самой распространенной среди ГВИ. Еще в конце прошлого века было показано, что серопозитивность к ВГЧ-6А/В в различных регионах Российской Федерации составляет от 71 до 94% [11], среди детей до 4 лет — до 67,5% [12]. По мировым данным, этот показатель составляет от 70 до 100% для одного или обоих вариантов ВГЧ-6 в развитых странах в зависимости от географического положения [13, 14]. Более поздние популяционные исследования показали, что иммуноглобулины G (IgG) к ВГЧ-6А/В выявлялись чаще, чем к другим герпесвирусам, уступая только ВПГ-1 [15].

ДНК ВГЧ-6А/В в слюне выделяется у 70–80% здоровых лиц [16, 17]. У 45,3% клинически здоровых взрослых выделена ДНК герпесвирусов, из них у 1/3 — ВГЧ-6А/В, в т. ч. в виде микст-инфекций с вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ) [18]. При обследовании клинически здоровых доноров в Греции ДНК герпесвирусных инфекций обнаружена в крови у 25,4%, из них у 1% — хромосомно-интегрированная форма ВГЧ-6 [19].

Диагностика активных форм инфекции, вызываемой ВГЧ-6А/В, в первую очередь основана на количественном определении ДНК возбудителя в крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [3, 20]. Для всех герпесвирусов показана корреляция между активностью инфекции и уровнем вирусной нагрузки в крови [21–24]. Но ВГЧ-6А/В обладают уникальной для герпесвирусов возможностью интегрироваться в теломеры хромосом хозяина, при этом ДНК выделяется в каждой клетке организма хозяина, т. е. в концентрации 5 lg копий и более на 10^5 клеток [20, 25–27]. На сегодняшний день установлено, что 1% человеческой популяции являются

носителями хромосомно-интегрированного ВГЧ-6А/В. Роль хромосомной интеграции в формировании соматической патологии в настоящий момент активно изучается, однако уже сейчас очевидно, что хромосомная интеграция не вызывает клинической картины, сходной с острой первичной формой инфекции, и не требует активной противовирусной терапии в момент обнаружения.

Учитывая зачастую бессимптомное течение не только латентных, но и острых первичных и реактивированных форм инфекции [28] и многофакторность влияния ВГЧ-6А/В на организм ребенка, мы хотели определить частоту инфицирования ВГЧ-6А/В (с развитием моно- и микст-инфекции) детей с инфекционной патологией и клинически здоровых в возрасте 1–16 лет, проживающих в Московском регионе.

Цель исследования — установить частоту встречаемости инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского г. Москвы, МБУЗ «Химкинская городская клиническая больница» и детских городских поликлиник Москвы с 2008 по 2018 г. Под наблюдением находились 1633 ребенка в возрасте от 1 года до 16 лет, из них 567 детей, госпитализированных с клиническими проявлениями ОРИ, 958 детей с ежемесячными ОРИ, обследованных амбулаторно, и 108 клинически здоровых детей. Обследование детей для выявления маркеров ГВИ (вируса простого герпеса (ВПГ-1), цитомегаловируса (ЦМВ), ВЭБ, ВГЧ-6А/В) осуществляли с применением прямых (выделение ДНК методом ПЦР в реальном времени и антигенов быстрым культуральным методом и непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) в материале мазков из ротоглотки и цельной крови) и непрямых (специфические антитела IgM и IgG к антигенам ВПГ-1, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6А/В) методов диагностики.

Наблюдаемые дети были разделены на 3 группы. Первую группу составили 555 детей в возрасте от 1 года до 4 лет, вторую — 504 ребенка от 4 до 7 лет, третью — 574 ребенка от 7 лет и старше. Маркерами активной формы ВГЧ-6А/В [29] считали ДНК и/или ранние антигены вируса, обнаруженные культуральным методом ВГЧ-6А/В в крови, причем при отсутствии анти-ВГЧ-6А/В IgG, определяли первичную инфекцию, при наличии анти-ВГЧ-6А/В IgG — реактивацию. Наличие ДНК ГВИ в слюне или моче без определения ДНК в крови расценивали как проявление латентной формы.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием лицензионных программ (Microsoft Excel).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании комплексного обследования 1633 детей с различной патологией и клинически здоровых мы проанализировали структуру маркеров ГВИ, учитывая как активные, так и латентные формы. То есть изолированное выделение ДНК ВГЧ в материале мазка из ротоглотки без обнаружения серологических маркеров инфекции, а также изолированную фиксацию специфических IgG к антигенам ВГЧ рассматривали как наличие положительного маркера ГВИ. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Структура ГВИ у пациентов обследованных групп (n=1633)

Тип возбудителя	Дети, госпитализированные с клиническими проявлениями ОРИ (n=567)		Дети с ежемесячными ОРИ, обследованные амбулаторно (n=958)		Условно здоровые дети (n=108)	
	n	%	n	%	n	%
Моно-ГВИ	102	18	88	9	13	12
Моно-ЦМВ	17	3	19	2	2	2
Моно-ВЭБ	11	2	10	1	1	1
Моно-ВПГ1	6	1	10	1	3	3
Моно-ВГЧ6	68	12	49	5	7	6
Микст-ГВИ	442	78	783	82	85	79
Без ГВИ	23	4	87	9	10	9

Установлено, что доля пациентов, у которых выделены маркеры только одной ГВИ, максимальна в группе детей с ОРИ и составляет 18%. Наиболее часто выявлялась моноинфекция ВГЧ-6А/В (от 5 до 12%), преимущественно у детей до 4-летнего возраста. Определена высокая частота микст-инфицирования герпесвирусами — в 78–82% случаев в разных группах.

Частота встречаемости моно- и микст-инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В

Активные формы инфекции достоверно чаще встречались у детей в возрасте до 4 лет. Частота встречаемости моноинфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, достоверно снижалась по мере взросления детей: от 21% у детей до 4 лет до 7% у детей старше 7 лет ($p < 0,01$; по критерию χ^2) (рис. 1).

В возрастной группе детей от 1 года до 4 лет активные формы ВГЧ-6А/В чаще выявлялись у детей с респираторными проявлениями заболевания. Среди условно здоровых в этой возрастной группе не было зарегистрировано ни одного случая активных форм ВГЧ-6А/В (рис. 2).

В возрастной группе от 4 до 7 лет (рис. 3) отмечали достоверное увеличение доли сочетанных инфекций ВГЧ-6А/В с другими герпесвирусами. В группе условно здоровых детей зарегистрированы 4 случая активных микст-форм ВГЧ-6А/В.

У детей старше 7 лет достоверно нарастала доля активных инфекций, вызванных ВГЧ-6А/В, по сравнению с детьми других возрастных групп: преимущественно за счет микст-форм с другими герпесвирусами. Среди условно здоровых диагностированы 2 случая активной микст-ГВИ (рис. 4).

При анализе структуры инфекции ВГЧ-6А/В в каждой из обследованных групп описанные тенденции статистически подтверждены. Так, у детей, госпитализированных с клиническими проявлениями ОРИ, наиболее часто инфекция ВГЧ-6А/В сочетается с другими герпесвирусами. С увеличением возраста доля сочетания ВГЧ-6А/В сразу с несколькими типами герпесвирусов достоверно нарастает: у детей младше 4 лет ВГЧ-6А/В сочетается сразу с несколькими герпесвирусами в 20,6%, что достоверно реже, чем в возрастной группе от 4 до 7 лет — 40,6% ($p < 0,05$) и в группе старше 7 лет — 41,3% ($p < 0,05$). Наиболее частое сочетание ВГЧ-6А/В-инфекции с ВЭБ — до 45%. С возрастом эта цифра нарастает до 50%.

У пациентов с ежемесячными респираторными заболеваниями сочетание ВГЧ-6А/В с инфекцией ВЭБ встречалось в 24,5% случаев в возрастной группе старше

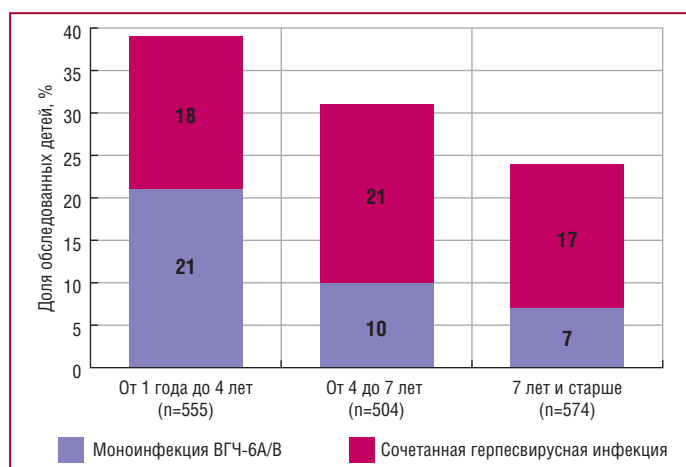


Рис. 1. Структура активных форм ВГЧ-6А/В-инфекции у обследованных детей в зависимости от возраста ($p < 0,01$; $p < 0,05$ — достоверность различий между группами по критерию χ^2)

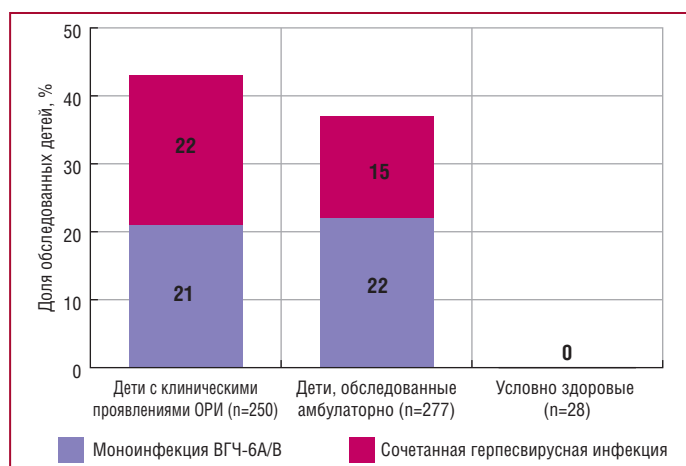


Рис. 2. Структура активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей в возрасте от 1 года до 4 лет

4 лет, у детей младше 4 лет — в 11% случаев ($p < 0,05$). Микст-ГВИ достоверно чаще встречались у детей старше 7 лет, чем у детей более младшего возраста — 29% против 13% ($p < 0,05$). Сочетание ВГЧ-6А/В-инфекции с инфекцией ВПГ-1 достоверно чаще встречалось у детей старше 4 лет, чем у детей младшего возраста — 13% против 2% ($p < 0,05$).

У условно здоровых детей при обследовании на ГВИ маркеры ВГЧ-6А/В-инфекции были обнаружены



Рис. 3. Структура активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей в возрасте 4–7 лет

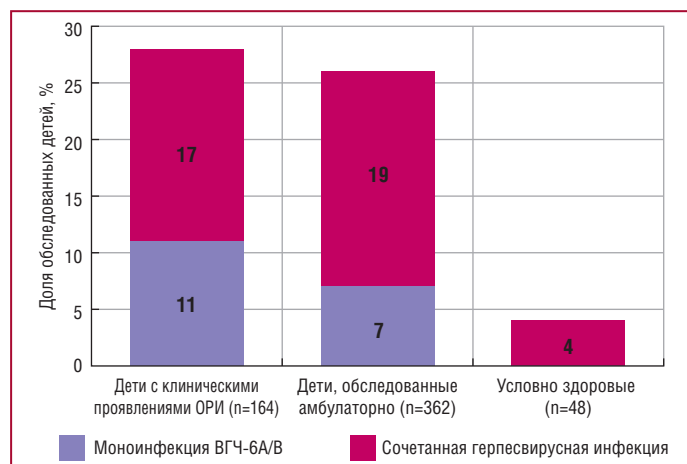


Рис. 4. Структура активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, у детей в возрасте от 7 лет и старше

в 70 (64,8%) случаях. Только у 6 детей в группе 4–7-летних были выявлены маркеры активных форм инфекции (обнаружены анти-ВГЧ-6А/В IgM, ДНК ВГЧ-6 в крови и/или ранние антигены ВГЧ-6А/В быстрым культуральным методом). У 5 детей обнаружена реактивация ВГЧ-6А/В-инфекции, у 1 ребенка — острая первичная инфекция. Всех детей наблюдали в течение месяца: только 1 мальчик заболел острым респираторным заболеванием без специфических черт инфекции ВГЧ-6А/В (внезапная экзантема, фебрильный судорожный приступ, инфекционный мононуклеоз). У всех 6 детей активная форма инфекции ВГЧ-6А/В была выявлена в сочетании с другими герпесвирусами.

Инфекция ВГЧ-6А/В у условно здоровых детей чаще встречалась в виде микст-инфекций с другими герпесвирусами — 83% (58 детей) против 17% (12 детей). Частота выявления микст-инфекций достоверно увеличивалась с возрастом — от 58 до 81% ($p < 0,05$). Моноинфекции ВГЧ-6А/В достоверно чаще встречались в группе детей младше 4 лет ($p < 0,05$). В структуре микст-ГВИ у детей старше 4 лет преобладали сочетания ВГЧ-6А/В с двумя и более ГВИ ($p < 0,01$). В группе условно здоровых детей наиболее часто инфекция ВГЧ-6А/В сочеталась с ВЭБ: от 25 до 60% случаев в разном возрасте.

У 6 детей 4–7 лет и 1 ребенка 15 лет, условно здоровых, были выявлены маркеры активной ВГЧ-6А/В-инфекции, у 3 из них — анти-ВГЧ-6А/В IgM, ДНК ВГЧ-6А/В в крови и/или ранние антигены вирусов. Ни у кого из этих детей не было выявлено ДНК ВГЧ-6А/В в крови более $1,86 \lg$ копий на 10^5 клеток. У 4 детей были обнаружены IgG к ВГЧ-6А/В в титрах выше анамнестических. Все активные формы ВГЧ-6А/В у клинически здоровых детей были представлены в микст-вариантах. Однако в активной форме была выявлена только ВЭБ-инфекция у 2 детей. У остальных определялись в крови IgG к ЦМВ, ВПГ-1.

Наблюдение за обследованными клинически здоровыми детьми проводилось в течение 3 мес. За этот период ни у одного из детей с выявленными маркерами активной инфекции ВГЧ-6А/В не наблюдалось развития клинических форм, специфичных для ВГЧ-6А/В-инфекции. Один мальчик заболел ОРВИ в среднетяжелой форме (с повышением температуры до 38°C , катаральными явлениями в верхних дыхательных путях). При обследовании в момент заболевания выделен риновирус.

Таким образом, полученные нами данные о высокой частоте встречаемости ВГЧ-6А/В в детской популяции согласуются с данными литературы [30, 31], подтверждающей значимость инфекции ВГЧ-6А/В для людей. В частности, мы определили, что около 70% всех обследованных нами детей имели лабораторные маркеры ВГЧ-6А/В-инфекции. При этом доля активных форм инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, не превышала 30% и преимущественно сочеталась с другими герпесвирусами. Кроме того, как показало наше исследование, активные формы ВГЧ-6А/В были выявлены у детей с поражением органов респираторного тракта. В лечебной практике подобная схожесть клинических проявлений ОРВИ, вызванных широким кругом патогенов и не позволяющих без высокоэффективных методов диагностики расшифровать этиологию заболевания, создает определенные трудности. В связи с этим остро встает вопрос подбора этиотропной терапии с учетом возможного инфицирования, который предполагает выбор препарата, действующего не только при гриппе и респираторных заболеваниях, но и при ГВИ.

К таким препаратам можно отнести меглюмина акридонатацетат (Циклоферон®), который входит в действующие клинические рекомендации по лечению вышеперечисленных болезней. Препарат разрешен к применению у пациентов старше 4 лет.

Эффективность и безопасность меглюмина акридонатацетата у детей с респираторными вирусными инфекциями широко описаны в литературе. Так, в остром периоде ОРВИ и гриппа применение препарата уменьшает длительность интоксикационного и катарального синдромов, а также способствует более быстрой нормализации температуры. У детей с затяжным кашлем (в т. ч. у пациентов с ГВИ) подключение к комплексной терапии меглюмина акридонатацетата оказывает положительный клинический эффект [32].

Целый ряд проведенных клинических рандомизированных исследований демонстрируют терапевтическую эффективность меглюмина акридонатацетата при инфекционном мононуклеозе у детей [32, 33], в т. ч. с реактивированной ГВИ [34]. У детей с рекуррентными респираторными заболеваниями на фоне активных форм ГВИ применение препарата способствует уменьшению эпизодов ОРВИ [32], а также коррекции иммунологических показателей (иммунореабилитации) [33].

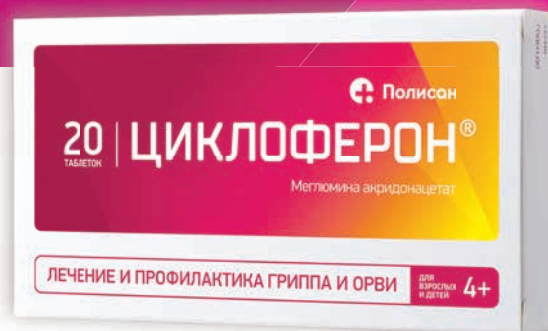
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекция, вызванная ВГЧ-6А/В, является наиболее распространенной среди всех герпесвирусных инфекций в детской популяции, однако активные формы составляют не более 30%. Проведенное исследование показало необходимость диагностики ГВИ при обследовании детей. Понимание широкого распространения в детской популяции инфекции, вызванной ВГЧ-6А/В, мотивирует врача не только обследовать пациентов на ГВИ, но и своевременно назначать адекватную этиотропную терапию, а также определять объем повторного обследования пациентов по окончании курса лечения.

Литература

1. Боковой А.Г. Герпесвирусные инфекции у детей — актуальная проблема современной клинической практики. Детские инфекции. 2010;9(2):3–7. [Bokovoj A.G. Herpesviral infections in children is an urgent problem of modern clinical practice. Children's infections. 2010;9(2):3–7 (in Russ.).]
2. Абдуллаев А.К. Клинико-функциональное значение герпесвирусного инфицирования у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта и ЛОР-органов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. [Abdullaev A.K. Clinical and functional significance of herpes virus infection in children with recurrent diseases of the respiratory tract and ENT organs: thesis. M., 2011 (in Russ.).]
3. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Human Herpesviruses 6A, 6B, and 7. Microbiol Spectr. 2016;4(3):38–46.
4. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. et al. Persistence of human herpesvirus 6 according to site and variant: possible greater neurotropism of variant A. Clin Infect Dis. 1998;26(1):132–137.
5. Bates M., Monze M., Bima H. et al. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. J Med Virol. 2009;81(5):779–789.
6. Мелехина Е.В., Чугунова О.Л., Музыка А.Д. и др. Роль герпесвирусных инфекций в формировании патологии у детей. Особенности течения, диагностика и лечение инфекции, ассоциированной с вирусом герпеса человека 6 типа у детей: Методические рекомендации. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2014. [Melekhina E.V., Chugunova O.L., Music A. D. et al. The Role of herpesvirus infections in pathology formation in children. Features of the course, diagnosis and treatment of infection associated with human herpes virus type 6 in children: Guidelines. M.: sbei HPE rnsmu. N. And Pirogov; 2014 (in Russ.).]
7. Revest M., Minjolle S., Veyer D. et al. Detection of HHV-6 in over a thousand samples: new types of infection revealed by an analysis of positive results. J Clin Virol. 2011;51(1):20–24.
8. Al-Zubeidi D., Thangarajh M., Pathak S. et al. Fatal human herpesvirus 6-associated encephalitis in two boys with underlying POLG mitochondrial disorders. Pediatr Neurol. 2014;51(3):448–452.
9. 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;82(10):1669–1678.
10. Caruso A., Favilli F., Rotola A. et al. Human herpesvirus-6 modulates RANTES production in primary human endothelial cell cultures. J Med Virol. 2003;70(3):451–458.
11. Калугина М.Ю. Эпидемиологические характеристики инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа: автореф. дис. ... канд. биол. наук. 14.00.30. М.: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи; 2009. [Kalugina M.Yu. Epidemiological characteristics of infection caused by herpes virus type 6: thesis. M.; 2009 (in Russ.).]
12. Брижанева А.С. Статистический анализ распространенности ВГЧ-6 у детей в Белгородской области / International scientific news 2017: сборник работ XXVIII Международ. научно-практ. конф. М.; 2017. [Brizhaneva A.S. Statistical analysis of the prevalence of WGC-6 children in the Belgorod region / International scientific news 2017: a collection of papers XXVIII International scientific-practical conference. M.; 2017 (in Russ.).]
13. De Bolle L., Naesens L., de Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. Clin. Microbiol. Rev. 2005;18:217–245.
14. Ward K.N., Gray J.J., Fotheringham M.W., Sheldon M.J. IgG antibodies to human herpesvirus-6 in young children: Changes in avidity of antibody correlate with time after infection. J Med Virol. 1993;39:131–138.
15. Rubicz R., Leach C.T., Kraig E. et al. Seroprevalence of 13 common pathogens in a rapidly growing U.S. minority population: Mexican Americans from San Antonio. TX BMC Res Notes. 2011;4:433–441.
16. Pereira C.M., Gasparetto P.F., Corrêa M. et al. Human herpesvirus 6 in oral fluids from healthy individuals. Arch. Oral Biol. 2004;49:1043.
17. Miyazaki Y., Namba H., Torigoe S. et al. Monitoring of human herpesviruses-6 and -7 DNA in saliva samples during the acute and convalescent phases of exanthem subitum. J Med Virol. 2017;89(4):696–702.
18. Иванов А.С. Диагностика EBV и HHV6 инфекций молекулярно-биологическим методом. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2017;12(2):460–462. [Ivanov A.S. Diagnosis of EBV and HHV 6 infection by molecular biological method. Health-the basis of human potential: problems and solutions. 2017;12(2):460–462 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ПРЕПАРАТ

- ✓ Активен в отношении вирусов семейства Herpesviridae (в частности ВПГ1 и ВПГ2)
- ✓ Эффективен при первичных и рецидивирующих герпетических поражениях кожи и слизистой
- ✓ Обладает прямым противовирусным действием
- ✓ Индуктор раннего интерферона*



Для взрослых
и детей с 4 лет

подробнее на сайте
www.cycloferon.ru



Полисан

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 150 мг, N 10, 20, 50.
P N001049/02 от 12.12.2007. РЕКЛАМА.

* Эршов Ф.И., Ниселен О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекулы до лекарства). – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2005.